

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 061**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/352</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/52</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/365</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/69</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 38/13</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4035</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2018 PCT/US2018/063094**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2019 WO19108814**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2018 E 18882370 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 3700520**

54 Título: **Combinación de terapias locales y sistémicas para mejorar el tratamiento de afecciones dermatológicas**

30 Prioridad:  
**29.11.2017 US 201762592086 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.10.2024**

73 Titular/es:  
**THE ROCKEFELLER UNIVERSITY (50.0%)  
1230 York Avenue  
New York, NY 10065, US y  
PROVCTUS PHARMATECH, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**KRUEGER, JAMES G.;  
GARCET, SANDRA;  
SINGER, JAMIE y  
WACHTER, ERIC**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 983 061 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

Combinación de terapias locales y sistémicas para mejorar el tratamiento de afecciones dermatológicas

5 **Referencia cruzada a solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º de serie 62/592 086, presentada el 29 de noviembre de 2017.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se desarrolla en los campos de la dermatología y de la mejora de los regímenes terapéuticos para su aplicación en la misma. Concretamente, la invención se refiere a productos para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo del tejido epitelial y a una pareja de medicamentos que se definen en las reivindicaciones.

15 **Antecedentes de la invención**

Los enfoques farmacológicos para tratar afecciones dermatológicas hiperproliferativas o inflamatorias se han basado tradicionalmente en el uso de diversas monoterapias (con un único agente) sistémicas, monoterapias tópicas u otras modalidades de administración local, tales como la fototerapia, todas aplicadas por turnos para evitar la toxicidad o de modo intermitente para reducir la inflamación y tratar síntomas que a menudo aparecen esporádicamente. Estas enfermedades son crónicas, vitalicias y difíciles de tratar.

Los desencadenantes subyacentes de la enfermedad son difíciles de predecir y tratar, y hacen difícil llevar a cabo intervenciones antes de que se hayan manifestado síntomas generalizados. En el tratamiento de estas enfermedades, a menudo es necesario el seguimiento de los pacientes para detectar efectos secundarios de los fármacos, como es el caso de la ciclosporina y el metotrexato en la psoriasis (McClure *et al.*, 2001, Drug Safety, 25:913-927) o aplicar los fármacos por turnos en enfoques secuenciales o intermitentes para evitar la toxicidad o aumentar el cumplimiento terapéutico.

Tanto en la psoriasis como en la dermatitis atópica, los linfocitos T impulsan la enfermedad en los pacientes. Los tratamientos típicos se dirigen a la inflamación subyacente o a la proliferación de células de la piel o a reducir la función hiperactiva de las células inmunitarias. Los esteroides tópicos son el tratamiento recetado más habitual para los trastornos dermatológicos hiperproliferativos; sin embargo, el uso prolongado de cremas tópicas de corticoesteroides puede provocar el adelgazamiento de la piel, la aparición de estrías y tiene efectos sistémicos. Los inhibidores de calcineurina tópicos se han implicados en casos poco frecuentes de neoplasias malignas.

El tratamiento denominado PUVA implica el uso de psoraleno y la exposición a luz UVA (luz ultravioleta de longitud de onda larga) aplicados a la piel. Este tratamiento tiene el inconveniente de aumentar el envejecimiento de la piel y la susceptibilidad al cáncer de piel, y también es molesto para el paciente porque tiene que asistir a múltiples sesiones de fototerapia en la consulta del médico.

En estas afecciones también se han empleado inhibidores de la fosfodiesterasa-4 tópicos y orales dirigidos a las células inmunitarias. El metotrexato, la ciclosporina, los ésteres del ácido fumárico, la acitretina y el alefacept son enfoques de moléculas pequeñas para tratar estas enfermedades, y cada uno presenta niveles diferentes de efectos secundarios y eficacia.

Los agentes biológicos más recientes, tales como adalimumab, guselkumab, efalizumab, etanercept, infliximab, abatacept, golimumab y ustekinumab, son caros y presentan diferentes colecciones de efectos secundarios, en especial la reactivación de la tuberculosis latente, un aumento del riesgo de infección, la exacerbación de afecciones desmielinizantes, toxicidad hepática y complicaciones cardiovasculares.

Determinados subgrupos de pacientes no mejoran después de una monoterapia dirigida hacia las vías inflamatorias, tales como la inhibición de TNF-alfa (por ejemplo, guselkumab, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab), la inhibición de IL-17A (secukinumab e ixekizumab), la inhibición de IL-6 (sarilumab) y la inhibición de IL-12/IL-23, y la inhibición de la subunidad alfa de IL-23, p19, con los agentes biológicos más recientes (guselkumab). Este tipo de resultado de respuesta "mixta" se produce con otros fármacos tópicos o sistémicos aprobados en la actualidad para la psoriasis, el eccema o la queratosis actínica, lo cual subraya la necesidad de personalizar los tratamientos y, potencialmente, de contar con biomarcadores predictivos de la respuesta para fármacos concretos.

De los principios activos citados anteriormente, se han retirado el efalizumab y el alefacept.

Otras dermatopatías pueden no responder completamente a dicha monoterapia, debido a que la toxicidad sistémica requiere de dosis menores o al desarrollo de resistencia que elude la actividad del agente de la monoterapia. Además, existen diferencias étnicas en las manifestaciones y los factores genéticos impulsores de las dermatopatías

hiperproliferativas y, por ejemplo, las diferencias de edad en la patogénesis de la dermatitis atópica (DA) dependen de manifestaciones en la infancia o la madurez. Esto se complica aún más por la falta de estudios clínicos sobre la DA infantil, ya que a menudo se les recetan medicamentos aprobados inicialmente en adultos cuya enfermedad subyacente es potencialmente impulsada por otros marcadores inflamatorios. Debido a estas cuestiones, hay un campo considerable para la mejora por lo que se refiere a la eficacia y la seguridad.

El uso de una combinación de agentes tópicos en el eccema ha demostrado ser prometedor (Kim *et al.*, *Dermatol. Ther.*, marzo-abril de 2016, 29(2):120-125), y en la psoriasis se emplean a menudo combinaciones (Feldman *et al.*, *Am. Health Drug Benefits*, diciembre de 2016, 9(9):504-513); sin embargo, muchas de estas combinaciones no logran una respuesta satisfactoria.

Se han utilizado probióticos, prebióticos y sinbióticos orales en la psoriasis y el eccema, y produjeron algunas mejoras en los síntomas cutáneos (Notay *et al.*, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2017 18(6):721-732).

En el desarrollo de productos terapéuticos, hay mucho interés en encontrar estrategias terapéuticas para tratar de modo local la disfunción de las células inmunitarias en la piel subyacente a la psoriasis sin supresión inmunitaria sistémica (Lowe *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 2014 32: 227-255). Un procedimiento, actualmente en uso, es la terapia fotodinámica ("photodynamic therapy", PDT), que incluye el tratamiento de primera línea con UVB (Wu *et al.*, *Chem. Commun.*, 2018 54:7629-7632). Estos tratamientos han demostrado que pueden normalizar la histología de la psoriasis al inducir la apoptosis de linfocitos T y queratinocitos, lo que produce una reducción de las células dendríticas inflamatorias mieloides y citocinas patológicas (IL-17, INF-gamma e IL-22) [Johnson-Huang *et al.*, *J. Invest. Derm.*, 2010, 130(11):2654-2663].

Para comprender mejor las dianas potenciales de inmunofármacos en la psoriasis, los investigadores han comparado piel lesional y no lesional para descubrir marcadores inmunitarios y la sobreexpresión genética en lesiones psoriásicas, que implican a mDC, linfocitos T CD4<sup>+</sup> y la sobreexpresión de genes inducibles por INF-gamma en piel lesional [Yao *et al.*, *PLoS One*, 16 de julio, 2008, 3(7):e2737]. En este estudio, se compararon biopsias de piel lesional y no lesional para dilucidar marcadores celulares y bioquímicos de enfermedad.

Para complicar aún más el desafío terapéutico, las afecciones dermatológicas pueden responder potencialmente a estímulos en el intestino. Determinados estudios han demostrado que las bacterias intestinales están implicadas en el desarrollo del eccema (D'Mello *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, julio de 2016, 17(7):1144), y pueden estar implicadas en la psoriasis al estimular la respuesta de TH17 (Zákostelská *et al.*, *PLoS One*, 19 de julio de 2016, 11(7):e0159539).

Independientemente de la causa, cuando comienza la respuesta inflamatoria-inmunitaria aberrante, es difícil detenerla con tratamientos convencionales.

El uso de xantenos específicos de células enfermas administrados por vía tópica es un nuevo enfoque híbrido que ha sido descrito por uno o más de los presentes inventores (por ejemplo, en el documento US n.º 8 974 363). Este enfoque maximiza la eficacia tópica, minimizando al mismo tiempo la exposición sistémica del paciente al agente aplicado y el potencial resultante de efectos adversos sistémicos.

Uno o más de los presentes inventores han demostrado que el uso tópico de determinada clase específica de agente (por ejemplo, determinadas formulaciones de determinados xantenos halogenados, por ejemplo, una disolución del 0,001 % al 10 % de rosa de Bengala disódico en disolución salina, denominada "PH-10" y que se está sometiendo a ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis y el eccema) puede provocar no sólo la reducción de síntomas característicos, tales como el prurito y el eritema, en estas afecciones, sino también la modificación directa de los genes subyacentes que causan la afección, lo que puede conducir a una reducción a largo plazo del trastorno. Es probable que la actuación sobre la transducción indebida de señales de los queratinocitos con PH-10 tópico fundamente una respuesta inmunitaria que pueda afectar a la inflamación local y pueda tener un papel adyuvante en la estimulación de una respuesta específica a la enfermedad. Además, los xantenos halogenados tienen propiedades antimicrobianas (por ejemplo, antibacterianas, antifúngicas y/o antiparasitarias) (Kim *et al.*, *Nanomaterials (Basilea)*, diciembre de 2016, 6(12):243) que pueden afectar al impulsor subyacente de la enfermedad.

PH-10 es una formulación en hidrogel tópica que consigue el transporte selectivo del rosa de Bengala disódico a los tejidos epiteliales [Wachter *et al.*, *Lasers Surg. Med.*, 2003, 32(2):101-110]. Estudios *in vitro* han demostrado que el rosa de Bengala puede ser fotoactivado a concentraciones muy bajas o cuando se expone a longitudes de onda de luz pertinentes cuando está presente en sistemas biológicos. La fotoactivación del rosa de Bengala produce oxígeno singlete (Neckers, *J. Photochem. Photobiol. A.*, 1989, 47:1-29; Lee *et al.*, *Photochem. Photobiol.*, 1987, 45(1):79-86) y puede inducir el lisado celular local selectivo en el tejido diana, lo que conduce a la muerte celular y/o la liberación de mediadores de citocinas implicados en una respuesta inmunitaria beneficiosa tras la terapia fotodinámica (Diezel *et al.*, *Dermatol. Monatsschr.*, 1980, 166:793-797; Neuner *et al.*, *Photochem. Photobiol.*, 1994, 59:182-188; Boehncke *et al.*, *Lancet Mar.*, 26, 1994, 343:801).

Tras una iluminación continua en sistemas biológicos, el rosa de Bengala puede fotoblanquearse a un estado

inactivo (Tongai *et al.*, J. Toxicol. Sci., 1979, 4:115-125; Heitz y Wilson, Mississippi Agriculture and Forestry Experiment Station Publication, 1978, 8532:35-48), produciendo potencialmente una actividad de fotoactivación autolimitada. Además, la inyección intradérmica de rosa de Bengala en presencia de luz condujo a la acumulación de leucocitos polimorfonucleares y a la liberación de histamina, con un aumento concomitante del eritema en piel de conejo. Este efecto pudo revertirse con la administración conjunta de beta-caroteno (Ranadive *et al.*, J. Nutr., 1989, 119:690-701).

Además, los radicales libres generados por el rosa de Bengala se han implicado en el consumo de óxido nítrico con irradiación de luz (Singh *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 1995, 324(2):367-373) y sin irradiación de luz en macrófagos (Zamani *et al.*, J. Immunotoxicol., 2014, 11(4):367-375). Estudios clínicos reciente han evaluado el rosa de Bengala en trastornos dermatológicos, tales como la psoriasis (NCT01247818, NCT00941278) y la dermatitis atópica (NCT00690807) sin activación de luz activa.

Kivelevitch *et al.* han escrito el artículo "Emerging topical treatments for psoriasis" (Expert Opinion on Emerging Drugs, 2013, 18(4): 523-532), que proporciona un análisis de los tratamientos de la psoriasis y, entre otros, notifica un ensayo clínico aleatorizado de 8 semanas de fase IIc llevado a cabo por Provectus Pharmaceuticals para evaluar la seguridad y la eficacia de PH-10 (una formulación de rosa de Bengala al 0,001 %) en la psoriasis en placas.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo del tejido epitelial, en donde el uso comprende administrar por vía tópica a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana, en donde dicha composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y en donde dicho agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado y un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo del tejido epitelial, en donde el uso comprende administrar por vía tópica a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana, en donde dicha composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y en donde dicho agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.

Además, la presente invención proporciona una pareja de medicamentos que comprende un primer medicamento y un segundo medicamento, en donde el primer medicamento es una composición farmacéutica tópica hidrófila de xanteno halogenado y el segundo medicamento es un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana, en donde dicha composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y en donde dicho agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.

La presente invención es el resultado de una sinergia no esperada ni prevista por la combinación de determinadas modalidades terapéuticas locales y, en concreto, determinados tratamientos inmunomoduladores locales, tales como un tratamiento dirigido a queratinocitos o antimicrobiano, que emplea un agente de xanteno halogenado, tal como el mencionado con el nombre de PH-10, con una cantidad eficaz de una o más modalidades terapéuticas sistémicas determinadas. Esta combinación puede potenciar la actividad terapéutica de ambas modalidades terapéuticas, con el potencial de no aumentar significativamente, o incluso disminuir globalmente, la morbilidad con respecto a la que suele lograrse con los tratamientos componentes por separado.

En la presente invención, tal como se definió anteriormente, la combinación es una combinación de una composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado que comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana que es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.

Los xantenos halogenados, administrados por vía tópica, pueden conducir a una reducción rápida del prurito en la dermatitis atópica y en la psoriasis, así como la eliminación de la enfermedad cutánea después de 28 días de tratamiento. Esta reducción rápida del prurito es beneficiosa para el paciente y viene acompañada de una exposición sistémica limitada al xanteno halogenado, puesto que los xantenos halogenados no atraviesan la piel ni el tejido circundante o sistémico que no ha sido expuesto. Esta exposición sistémica limitada al xanteno halogenado puede ser debida a la actividad antimicrobiana (es decir, actividad antibacteriana, antifúngica y/o antiparasitaria) de los xantenos halogenados o a la actividad inmunomoduladora conocida de los xantenos halogenados (patente de EE. UU. n.º 9 107 887). Independientemente de la causa, determinados marcadores genéticos cambian después de

dicho tratamiento, y los marcadores genéticos que cambian resultantes indican que estos xantenos halogenados sorprendentemente no actúan a través de los genes antiinflamatorios habituales ni de la misma manera que los tratamientos actuales, sino que actúan sobre genes alternativos que son los causantes o contribuyen a la dermatosis cutánea inflamatoria.

5 Sin embargo, para el uso habitual, así como para los casos en los que la enfermedad está ampliamente diseminada, es intensa o se presenta en una forma que es difícil de cubrir totalmente con un agente tópico, el uso de una modalidad terapéutica complementaria ofrece un beneficio sinérgico, en especial cuando contribuye a la actividad antiinflamatoria que complementa la actividad proporcionada a través de la aplicación tópica de los xantenos halogenados. El uso de dichos tratamientos complementarios tiene la ventaja adicional, por lo que se refiere a las interacciones sinérgicas, de que permite emplear uno o ambos tratamientos con dosis menores o con una duración más corta (con respecto a las necesarias cuando se emplean de forma individual como monoterapias), conservando al mismo tiempo una elevada eficacia, reduciendo con ello los efectos adversos indeseables.

15 En concreto, el uso de un potente tratamiento tópico dirigido a la hiperproliferación de células de la piel que causa una respuesta autoinmunitaria, tal como la aplicación tópica, por ejemplo, de PH-10 u otra composición que contenga xantenos halogenados, junto con uno o más tratamientos dermatológicos sistémicos (en especial, los que se dirigen a una o más vías inflamatorias) es muy atractivo, porque esta combinación produce una combinación excepcionalmente saludable: la exposición de la dermatopatía del paciente a los efectos antimicrobianos del xanteno halogenado, además de los efectos moduladores de queratinocitos en presencia de un tratamiento antiinflamatorio sistémico o biológico dirigido a una vía antiinflamatoria. Los efectos de dicha combinación pueden aumentar antes, en el momento de la administración del xanteno halogenado o después de la administración tópica.

25 Debido a que la administración tópica es adecuada para repetir el tratamiento, una realización preferida es la potenciación continuada de la inflamación subyacente, por ejemplo, mediante la administración continua del tratamiento inmunomodulador sistémico, mientras que se administra un xanteno tópico una o más veces. Como realización alternativa, tras la administración tópica de un xanteno se puede comenzar un tratamiento antiinflamatorio sistémico.

30 Los beneficios de combinar un tratamiento cutáneo local con una pauta posológica antiinflamatoria sistémica pueden hacer viables otros tratamientos sistémicos que, de otro modo, serían indeseables. Así, debido al aumento resultante de la potencia del componente sistémico de la terapia combinada, pueden ser posibles unas pautas posológicas sistémicas reducidas con una reducción proporcional de los efectos adversos que resultan del tratamiento sistémico. Además, debido a que el perfil de efectos adversos del tratamiento local (es decir, xanteno tópico) no se solapa con el de la mayoría de los tratamientos sistémicos, un tratamiento dermatológico local y sistémico combinado es inherentemente más seguro y más atractivo en comparación con combinaciones anteriores que producen efectos adversos sinérgicos indeseables.

40 Además de la aplicación a la piel, la presente invención puede aplicarse a un trastorno hiperproliferativo de otro tejido epitelial, tal como la mucosa intestinal o del aparato genital.

### Breve descripción de los dibujos

En los dibujos que forman una parte de la presente descripción:

45 la figura 1 ilustra el análisis por componentes principales ("principal component analysis", PCA) de una biopsia, que muestra los resultados de un genochip de un subconjunto de pacientes humanos con psoriasis cuya piel lesional (PL) respondió (respondedores) al tratamiento de xanteno tópico con PH-10. Los marcadores de expresión génica de dermatopatías hiperproliferativas se compararon usando 1) piel no lesional en el punto inicial del día 1 (Punto inicial.NL); 2) piel lesional de psoriasis en el día 1 (Punto inicial.PL), después de 28 días de aplicación del vehículo de formulación (Día29.PL), y después del tratamiento de xanteno tópico con rosa de Bengala al 0,005 % durante 28 días, seguido de seis días sin tratamiento (Día64.PL). La piel lesional en el día 64 se agrupa con las características de la piel no lesional en el punto inicial. Los números de tres dígitos son identificadores de pacientes. Los ensayos fueron equivalentes a los analizados en Kim *et al.*, J. Invest. Dermatol., 2016, 136:2173-2182; y Krueger *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2015, 136(1):116-124;

60 las figuras 2A y 2B hasta las figuras 7A y 7B muestran las identidades de los marcadores génicos de ARNm de genes individuales relacionados con la psoriasis, como se indica cerca de la parte superior de cada figura (KRT16, CTLA4, IL19, S100A12, S100A7A y IL36A, respectivamente), y la cantidad de ARNm expresada se normalizó en el día 64 en respondedores (R; 2A) y no respondedores (NR; 2B), etc.; se muestran los niveles log 2 de ARNm de la media de mínimos cuadrados (expresión/hARP) (qRT-PCR) por cohorte de respuesta molecular (respondedores y no respondedores) en piel de psoriasis no lesional (NL) y lesional (PL) en diferentes momentos (punto inicial, día 29 y día 64). Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ;

65 las figuras 8A y 8B hasta las figuras 11A y 11B muestran la disminución de la expresión de marcadores de

inmunohistoquímica (Espesor, Langerina, CD3, CD11, respectivamente) como se indica cerca de la parte superior de cada figura en respondedores (R; A) y no respondedores (NR; B) en piel de psoriasis no lesional (NL) y lesional (PL) en diferentes momentos (punto inicial, día 29 y día 64) en pacientes tratados con PH-10. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos  $*p < 0,05$ ,  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$ ;

5 la figura 12 muestra gráficos de ARNm expresado, evaluado mediante RT-PCR, que muestran una disminución estadísticamente significativa de queratina-16 (KRT16) en piel lesional desde el último día de la administración del placebo hasta el último día de la administración de PH-10 en toda la población del estudio como media de mínimos cuadrados (mediaMC) frente a Línea de base NL, Línea de base PL, Día29PL y Día64PL;

10 la figura 13A y la figura 13B son micrografías de fluorescencia confocal de piel humana normal: PH-10 tópico (izquierda) frente a tinción H&E (derecha). Procedente de Wachter *et al.*, Lasers Surg. Med., 2003, 32:101;

15 la figura 14 es un esquema que muestra el contorno de una placa y las ubicaciones de biopsia secuencial marcadas para la evaluación del efecto de 28 días consecutivos de vehículo (segunda biopsia, en el día 29 del estudio) y PH-10 (tercera biopsia, en el día 64) frente al punto inicial (primera biopsia) en una sola placa; la piel normal adyacente se recogió al mismo tiempo que la primera biopsia en el -7/punto inicial;

20 la figura 15 contiene fotografías con dos aumentos distintos de una única placa diana en el punto inicial (izquierda), después de aplicar vehículo (centro) y de aplicar PH-10 (derecha);

25 las figuras 16A y 16B son fotomicrografías de tinción inmunohistoquímica (IHC) de piel de psoriasis lesional (NL) y lesional (PL) en el punto inicial (PI), después de aplicar vehículo (D29) y después de aplicar PH-10 (D64) para un respondedor (16A) y un no respondedor en el estudio (16B);

30 la figura 17 muestra el PCA de los resultados de un genochip para piel de psoriasis lesional (NL) y lesional (PL) en el punto inicial (PI), el día 29 y el día 64, DEG FCH  $> 2$  y  $fdr < 0,05$ , para todos los pacientes evaluables, analizado de modo similar a los datos presentados en Kim *et al.*, J. Invest. Dermatol., 2016, 136:2173-2182; y Krueger *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2015, 136(1):116-124;

35 las figuras 18A y 18B muestran los datos de PCA de genochips para todos los genes en el conjunto de datos. Estos datos se utilizaron para identificar una cohorte "Respondedores moleculares", pacientes con valores de PC-1 para D64/LS inferiores al 90° percentil para valores de PC-1 para el punto inicial para la piel no lesional (PI/NL). Para estos respondedores, la expresión génica en tejido PL después del tratamiento con PH-10 es similar a la piel NL en el punto inicial. Los datos se muestran para DEG FCH  $> 2$  y  $fdr < 0,05$ ;

40 las figuras 19A y 19B son resúmenes de mapas de calor de los niveles log 2 de ARNm de la media de mínimos cuadrados (expresión/hARP) (qRT-PCR) por cohorte de respuesta molecular en piel de psoriasis no lesional (NL) y lesional (PL) en el punto inicial (PI), el día 29 (D29) y el día 64 (D64) para respondedores (19A) y no respondedores (19B), analizados de modo similar a los datos presentados en Kim *et al.*, J. Invest. Dermatol., 2016, 136:2173-2182; y Krueger *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2015, 136(1):116-124;

45 las figuras 20A y 20B son gráficos que muestran la expresión de ICOS por cohorte de respuesta molecular en piel de psoriasis no lesional (NL) y lesional (PL) en el punto inicial (PI), el día 29 (D29) y el día 64 (D64) en respondedores (20A) y no respondedores (20B); y

50 la figura 21 es un gráfico que muestra las concentraciones de radiactividad en la piel 24 horas después de una única aplicación tópica de  $^{14}C$ -rosa de Bengala en forma de una formulación en DMSO aplicada a una zona de 250 cm<sup>2</sup> en la piel dorsal de minicerdos Goettingen, un modelo habitual para estudios de absorción de la piel humana.

#### Descripción detallada de realizaciones preferidas

55 Las referencias a procedimientos de tratamiento mediante terapia en la presente descripción deben interpretarse como referencias a composiciones farmacéuticas, agentes y medicamentos para usar en estos procedimientos.

60 La presente invención contempla un procedimiento para el tratamiento de un trastorno cutáneo hiperproliferativo, es decir, una tasa aumentada de recambio de células de la piel en la epidermis analizada e ilustrada a continuación, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tópica de xanteno halogenado, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio sistémico. Tal como se indica en las reivindicaciones, la invención emplea una composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado que comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana que un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.

65 La presente invención también contempla en concreto un procedimiento para el tratamiento de la psoriasis y el eccema, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición

farmacéutica de xanteno halogenado, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente sistémico que regula a la baja el sistema inmunitario que es un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana.

5 Los estudios no clínicos de aplicación tópica de rosa de Bengala marcado con  $^{14}\text{C}$  analizados a continuación demuestran que el rosa de Bengala permanece en su mayor parte en el estrato córneo, estando presentes cantidades decrecientes en la epidermis y la dermis. En el estudio realizado, la radiactividad no alcanzó el plasma. No obstante, los marcadores inmunitarios en la piel de participantes de un ensayo clínico fueron regulados a la baja, medido por PCA de ARN mensajero (ARNm).

10 Se considera que estos resultados significan que son los queratinocitos los que se ven afectados por el PH-10 aplicado por vía tópica, mientras que los fármacos sistémicos frenan otras expresiones génicas en capas más profundas de la piel y en otros órganos distantes. Esto indica que se pueden tratar diferentes partes de la piel de modo diferente al usar un tratamiento tópico con un xanteno halogenado para tratar queratinocitos y un fármaco sistémico para tratar otros tejidos.

15 Los genes cuya actividad disminuye (regulados a la baja) por el tratamiento tópico con PH-10 incluyen KRT16, CTLA4, IL19, S100A12, S100A7A e IL36A. A partir de los resultados de las figuras 2A, 3A, 4A, 5A, 6A y 7A, puede observarse que la actividad disminuida de estos genes fue estadísticamente significativa al menos entre la piel lesional en el punto inicial y la piel lesional en el día 64 (es decir, después de 4 semanas de tratamiento con PH-10).

20 Además, la aplicación de PH-10 durante 4 semanas reguló a la baja significativamente ( $\text{FC} > 1,5$ ,  $p < 0,05$ ) los ARNm de IL-17A, IL-22, IL-26, IL-36 y queratina, evaluado mediante RT-PCR, mientras que un análisis PCA de los resultados del genochip demostró un desplazamiento hacia la piel no lesional y algunas biopsias posteriores al tratamiento se agruparon dentro el perfil de piel no lesional. Las vías que mejoraron significativamente en la piel lesional tras la aplicación de PH-10 incluyeron los transcriptomas publicados de la psoriasis y las respuestas celulares mediadas por IL-17, IL-22 e interferones.

25 En un subconjunto de sujetos, denominados en el presente documento "respondedores", los genes "relacionados con la psoriasis", que incluyen IL-23, IL-17, IL-22, S100A7, IL-19, IL-36 y CXCL1, fueron eficazmente normalizados. Es decir, la piel lesional tratada presentaba unos valores de expresión génica de los genes mencionados en el mismo intervalo que los que están presentes en la piel no lesional en el punto inicial. La inmunohistoquímica en estos respondedores indicó una expresión disminuida de células dendríticas mieloides ( $\text{CD11c}^+$ ) y linfocitos T en las biopsias de la zona de tratamiento.

30 Los "respondedores" constituyeron el 27 por ciento de los sujetos evaluables. Se cree que las diferencias entre "respondedores" y "no respondedores" dependían del estadio de regeneración de sus queratinocitos en el momento de la aplicación de PH-10. Los queratinocitos tardan un promedio de aproximadamente tres meses (aproximadamente 12 semanas) en pasar del estadio de diferenciación de célula basal al desprendimiento de corneocitos.

35 Los datos proporcionados en el presente documento y en la figura 21 demuestran que el rosa de Bengala radiomarcado, cuando se aplica por vía tópica a la superficie de la piel de minicerdos Göttingen, no penetra hacia las capas inferiores de tejido ni hacia el plasma. Los minicerdos Göttingen se emplean a menudo en estudios farmacéuticos como modelo para la piel humana (Nunoya *et al.*, J. Toxicol. Pathol., 2007, 20:125-132). Esta ubicación para la administración del rosa de Bengala al estrato córneo y la epidermis se muestra en piel humana en la figura 13A.

40 La combinación de la actuación sobre la enfermedad subyacente empleando un agente antiinflamatorio sistémico distinto de un AINE, tal como un tratamiento con un agente que regula a la baja el sistema inmunitario, junto con la administración de un xanteno halogenado tópico de acción local, es especialmente atractiva porque maximiza la acción curativa potencial sobre la piel, al mismo tiempo que disminuye la inflamación y la hiperproliferación. Por tanto, la inflamación y la hiperproliferación responsables de los síntomas visibles de la enfermedad pueden reducirse mediante la acción de ambos medicamentos que actúan sobre diferentes agentes inflamatorios.

45 Estos aspectos del tratamiento son especialmente importantes debido a las tasas variables de recambio de la piel y el periodo de hasta 12 semanas necesario para que las membranas basales se renueven y la piel se reponga. Cuando se combina con un tratamiento sistémico que se dirige además a marcadores de la inflamación específicos de la dermatopía, los efectos sobre la patogénesis subyacente son sinérgicos, tanto en el punto de la administración tópica como en sitios no tratados, incluidos los que se encuentran cercanos y distantes a los puntos de aplicación.

50 La combinación de un tratamiento tópico local con un tratamiento dirigido sistémico, tal como la administración de un xanteno tópico junto con un biofármaco dirigido a diana, reúne muchas ventajas. Las expresiones "sistémico dirigido a diana" y "dirigido a diana sistémico" son sinónimos en el presente documento. Debido a que la administración tópica de xanteno ejerce un efecto excepcionalmente perjudicial en la dermatosis inflamatoria, la combinación de esta modalidad con un enfoque que se dirige a las vías inflamatorias a través de una vía ortogonal, tales como los que se dirigen a las vías de TNF-alfa, IL-17, IL-12 o IL-23, o la sobreexpresión de genes implicados en la inflamación

y la hiperproliferación, puede conseguir una mayor eficacia en el intestino o la piel tratados.

Por ejemplo, al emplear un tratamiento sistémico para disminuir la inflamación tras la administración tópica de xanteno, los queratinocitos disfuncionales a los que se dirige el tratamiento tópico pueden hacerse visibles al sistema inmunitario tras la reducción de la inflamación; la respuesta de cualquier tejido que no ha sido directamente tratado con PH-10 o una composición similar de xanteno halogenado también puede aumentar por la activación inmunitaria que produce el tratamiento con PH-10, porque el tratamiento sistémico contrarresta la característica de enmascaramiento de la inflamación de la enfermedad sin interferir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria como resultado de la administración del xanteno halogenado.

La reducción de la hiperproliferación como resultado de la administración de la composición de xanteno halogenado aumenta aún más estas ventajas al reducir la supresión inmunitaria y las demandas fisiológicas del tejido inflamado. Debido a que no es necesario que el tratamiento sistémico dirigido a diana consiga el control completo o la erradicación de la piel psoriásica o eczematososa en este contexto, sino que su objetivo es aumentar la actividad del tratamiento local, el tratamiento sistémico puede administrarse a una dosis reducida, minimizando con ello los efectos adversos potenciales y haciendo que la terapia combinada sea más segura y atractiva en comparación con combinaciones sistémicas anteriores. La adición de la respuesta dirigida a los queratinocitos que es el resultado del componente de tratamiento local proporciona un medio para contrarrestar los problemas de resistencia que tienen muchos tratamientos sistémicos, y combate la necesidad de cambiar de tratamiento cuando un agente sistémico deja de funcionar.

En algunos casos puede ser deseable comenzar el tratamiento sistémico dirigido a diana antes del tratamiento tópico, por ejemplo, cuando la carga de morbilidad es muy alta o está muy extendida, o cuando la enfermedad está proliferando rápidamente, provocando que, potencialmente, la administración eficaz del tratamiento tópico local sea difícil o menos eficaz. De esta manera, el tratamiento sistémico puede usarse para controlar la inflamación antes de la administración del tratamiento local, para aumentar la sensibilidad de la enfermedad al tratamiento local. El tratamiento de la enfermedad residual con un tratamiento local, tal como xantenos halogenados aplicados por vía tópica, mientras permanece controlada por el tratamiento sistémico, proporciona un medio para la eliminación de la carga lesional residual, estimulando al mismo tiempo en algunos casos la inmunidad a largo plazo hasta la recurrencia, mejorando así el resultado final.

Algunos ejemplos de las terapias combinadas sistémicas contempladas incluyen principios activos de molécula pequeña (peso molecular de aproximadamente 900 o inferior) y proteicos. Algunos ejemplos de principios activos sistémicos útiles en un procedimiento de tratamiento contemplado incluyen, entre otros, los siguientes: tratamiento tópico local con xanteno combinado con 1) uno o más inhibidores sistémicos del TNF-alfa sistémicos, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, guselkumab o infliximab; 2) uno o más inhibidores de IL-17A sistémicos, tales como ixekizumab, brodalumab o secukinumab o un inhibidor de IL-12/IL-23 mixto, tal como ustekinumab o risankizumab; 3) uno o más inhibidores de IL-6, tales como sarilumab; 4) uno o más de apremilast, crisaborol y otros inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4), y, en especial, inhibidores de PDE4C que pueden combinarse con un tratamiento local con xanteno, tal como con la aplicación de xanteno halogenado a la piel o directamente al intestino; 5) uno o más agentes sistémicos que regulan a la baja el sistema inmunitario, que incluyen metotrexato, ciclosporina y azatioprina, que pueden ser beneficiosos al desenmascarar el impulsor de la hiperproliferación para el tratamiento local. La combinación de la invención, como se define en las reivindicaciones, incluye un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana que es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.

No se contempla el uso de un AINE que sea un inhibidor de COX-1 y/o Cox-2, tales como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, meloxicam, paracetamol, celecoxib y similares, como el antiinflamatorio sistémico junto con el xanteno halogenado.

Normalmente, las pautas posológicas de las monoterapias se ajustan determinando la dosis máxima tolerada ("maximum tolerated dose", MTD) en las primeras fases de los ensayos clínicos. A continuación, se promulga la MTD (o una variación cercana de la misma) para ensayos clínicos de fases posteriores para evaluar la eficacia y evaluar más a fondo la seguridad. Con frecuencia, estas MTD acaban siendo la dosis terapéutica establecida tras completar los ensayos clínicos.

Algunos ejemplos de pautas posológicas de dosis terapéuticamente eficaz para una serie de agentes sistémicos que pueden combinarse con el tratamiento tópico local se indican en la tabla 1 (el agente sistémico de acuerdo con la invención es un inhibidor de fosfodiesterasa-4).

Tabla 1  
Ejemplos de agentes inmunomoduladores sistémicos o antineoplásicos dirigidos a diana

Agente sistémico	Pauta posológica típica
adalimumab	Dosis inicial de 80 mg, tras 1 semana 40 mg cada dos semanas s.c.
brodalumab	210 mg por vía subcutánea (s.c.) en las semanas 0, 1 y 2, después 210 mg s.c. cada dos semanas
certolizumab pegol	400 mg iniciales y en las semanas 2 y 4, seguido de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas mantenimiento s.c.
etanercept	50 mg dos veces a la semana durante 3 meses, seguido de 50 mg una vez a la semana s.c.
golimumab	50 mg una vez al mes s.c.
guselkumab	Inyección subcutánea de 100 mg una vez cada 8 semanas, después dosis iniciales en las semanas 0 y 4
infliximab	5 mg/kg como régimen de inducción i.v. en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas
ixekizumab	Dosis inicial de 160 mg, seguido de 80 mg cada dos semanas hasta la semana 12, después 80 mg cada cuatro semanas s.c.
sarilumab	200 mg cada 2 semanas en forma de inyección subcutánea
secukinumab	300 mg cada semana durante 4 semanas, después 300 mg cada 4 semanas s.c.
ustekinumab	Menos de 100 kg: 45 mg iniciales, semana 4, seguido de 45 mg cada 12 semanas s.c. Más de 100 kg: 90 mg iniciales, semana 4, seguido de 90 mg cada 12 semanas s.c.
apremilast	Dosis valorada a lo largo de 5 días hasta llegar a 30 mg dos veces al día p.o.
metotrexato	Dosis única semanal oral, i.m. o i.v. de 10 a 25 mg a la semana o divididos en dosis de 2,5 mg en intervalos de 12 horas para tres dosis
ciclosporina	Dosis inicial de 2,5 mg/kg/día dos veces al día (b.i.d.) divididas; dosis valorada hasta 4 mg/kg/día b.i.d. si no aparecen anomalías de respuesta y laboratorio
azatioprina	Uso extraoficial para dermatopías, 1,0 mg/kg oral o i.v. como dosis única o dos veces al día, dosis máxima de 2,5 mg/kg/día.

5 Debido a sus efectos aditivos, las terapias combinadas y el procedimiento de tratamiento suelen permitir el uso del agente sistémico dirigido a diana en el nivel de la pauta posológica habitual, o inferior al mismo, para ese agente sistémico, tales como las descritas en la tabla 1, cuando se emplea con un tratamiento tópico local, como el descrito a continuación. Sin embargo, las pautas posológicas de dosis terapéuticamente eficaz proporcionadas en la tabla 1 ofrecen una guía útil para empezar el tratamiento, a partir de las cuales pueden valorarse las cantidades de dosis terapéuticamente eficaz a dosis más bajas, según considere adecuado el médico que trata a un paciente concreto.

10 El tratamiento antiinflamatorio sistémico dirigido a diana se administra por vía oral o parenteral, normalmente utilizando una composición disponible en el mercado, tales como las ilustradas en la tabla 1. Las cantidades de dosis terapéuticamente eficaz de productos farmacéuticos sistémicos dirigidos a diana que no aparecen en la tabla 1 pueden obtenerse a partir de las etiquetas de dichos productos.

20 Los dos medicamentos pueden administrarse de manera sustancialmente simultánea o separados por una o más horas, días o semanas. Además, el tratamiento sistémico puede iniciarse, como régimen estabilizante, semanas o meses antes de la administración local de xanteno halogenado que actúa sobre los queratinocitos.

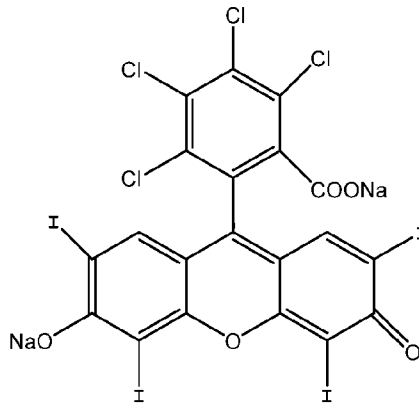
25 La administración del componente de xanteno halogenado de una composición contemplada, en el caso más favorable, es cuando la composición tiene un valor de pH cercano al pH fisiológico (es decir, aproximadamente pH 7) y, en especial, cuando el pH es superior a aproximadamente 4, garantizando con ello que el xanteno halogenado permanezca en la forma dibásica en la composición. Así, en una realización preferida, el valor del pH de la composición es de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, y más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, y lo más preferentemente de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 8.

Un xanteno halogenado se disuelve o se dispersa en un vehículo hidrófilo. Esto preferentemente maximiza la preferencia para el reparto del componente de xanteno halogenado hacia el interior del tejido dérmico. Por consiguiente, en una realización preferida, el vehículo contiene un mínimo de componentes no hidrófilos que podrían interferir con dicho reparto.

Una formulación de la composición de aplicación por vía tópica en un vehículo hidrófilo, que preferentemente contenga agua, contiene lo siguiente:

1) un xanteno halogenado, tal como rosa de Bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína), que es especialmente preferido, u otro xanteno halogenado, incluidos eritrosina B, floxina B, 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, 2',4,5,6,7-pentacloro-4',5',7'-triyodofluoresceína, 4,4',5,6,7-pentacloro-2',5',7'-triyodofluoresceína, 2',4,5,6,7,7'-hexacloro-4',5'-diyodofluoresceína, 4,4',5,5',6,7-hexacloro-2',7'-diyodofluoresceína, 2',4,5,5',6,7-hexacloro-4',7'-diyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5'-triyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetracloro-2',4',7'-triyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',5'-triyodofluoresceína y 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',7'-triyodofluoresceína en una composición farmacéutica adecuada. De acuerdo con la presente invención, el xanteno halogenado es rosa de Bengala o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una forma preferida, el rosa de Bengala disódico, tiene la siguiente fórmula:



Determinados detalles de esta realización preferida para la composición tópica local se describen en las patentes de EE. UU. n.º 5 998 597, n.º 6 331 286, n.º 6 493 570 y n.º 8 974 363. Esta realización preferida de la presente invención se describe en el presente documento con especial pertinencia para la psoriasis y el eccema.

Sin embargo, la presente invención también puede aplicarse al tratamiento de otras enfermedades dérmicas o epiteliales hiperproliferativas, incluidas, entre otras, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la queratosis actínica, el acné vulgar, y no se pretende establecer limitaciones con éstas. Algunos ejemplos de indicaciones incluyen también el tratamiento de la dermatitis atópica (eccema) y la psoriasis que son dermatosis inflamatorias crónicas, en remisión-recidiva; psoriasis y psoriasis pustular; síndrome de Reiter; úlceras cutáneas, incluidas dermatitis con estasis, úlceras con estasis, úlceras isquémicas, úlceras de la pierna de células falciformes, úlceras diabéticas, úlceras inflamatorias; enfermedad eccematosa y reacción eccematosa; diversas ictiosis; dermatitis atópica; trastornos proliferativos benignos y malignos, tales como tumores epiteliales benignos y hamartomas; tumores epiteliales premalignos y malignos, incluidos queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y queratoacantoma; tumores adnexales benignos y malignos; tumores de células que producen pigmentos, incluidos melanoma maligno, lentigos solares, nevi, y manchas de color café con leche; sarcomas; linfomas; trastornos vasculares; tales como hemangiomas y manchas de color vino de Oporto; infección microbiana, tales como infecciones bacterianas, fúngicas, de levaduras, parasitarias u otras infecciones; verrugas; y acné (sólo los trastornos hiperproliferativos del tejido epitelial están de acuerdo con la invención).

Una composición que contiene xanteno halogenado contemplada suele contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un xanteno halogenado. Un ejemplo de la cantidad terapéuticamente eficaz de un xanteno halogenado es una concentración de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 0,01 % en peso, y aún más preferentemente de aproximadamente el 0,0005 % a aproximadamente el 0,005 %, y lo más preferentemente la concentración es de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,05 % de un xanteno halogenado. La aplicación de una dosis de una composición que contiene xanteno halogenado contemplada descrita anteriormente, tal como se analiza a continuación, proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de la composición.

2) Uno o más coadyuvantes de la viscosidad, denominados colectivamente un coadyuvante de la viscosidad o

5 simplemente "coadyuvante", en un nivel suficiente para lograr una viscosidad de la composición de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 cps a temperatura ambiente, tal como 25 °C. El coadyuvante de la viscosidad suele seleccionarse del grupo que incluye la celulosa y derivados de la celulosa, tales como almidón, alginatos y diversas carboximetilcelulosas y derivados de las mismas, en especial los que tienen una viscosidad de intermedia a alta, tal como USP carboximetilcelulosa.

10 Otros coadyuvantes contemplados incluyen los homopolímeros y copolímeros de poli(ácido acrílico o ácido metacrílico) neutralizados o parcialmente neutralizados, tales como los comercializados con el nombre de Carbapol® 934P, que se describen las patentes de EE. UU. n.ºs 2 798 053, n.º 2 909 462 y n.º 3 330 729, y el polímero de mayor peso molecular comercializado con el nombre de Carbapol® 940. Se indica que Carbapol® 934P se prepara a partir del ácido acrílico, que se entrecruza con aproximadamente un 0,75 % a aproximadamente un 2 % en peso de un polialil poliéter, tal como polialil sacarosa o polialil pentaeritrol, que se indica que contienen un promedio de al menos tres grupos alilo por molécula, en donde los grupos alilo están unidos a través de enlaces éter.

15 El coadyuvante está presente en una cantidad para proporcionar una viscosidad de la composición de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 centipoises (cps) a una temperatura de 25 °C y una atmósfera. Más preferentemente, el coadyuvante de la viscosidad proporciona una viscosidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 cps, y aún más preferentemente la viscosidad es de aproximadamente 75 a aproximadamente 250 cps.

20 3) Un tercer ingrediente es un electrolito hidrosoluble seleccionado de cloruros, fosfatos y nitratos de sodio, potasio, calcio y magnesio, en donde el electrolito está presente en una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2 % en peso o, como alternativa, en un nivel suficiente para proporcionar una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsm/kg a aproximadamente 600 mOsm/kg. Más preferentemente, la osmolalidad de la composición de xanteno halogenado es superior a 250 mOsm/kg, y lo más preferentemente es de aproximadamente 300-500 mOsm/kg.

30 El electrolito es preferentemente cloruro de sodio. El electrolito está presente preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 1,5 % en peso, y aún más preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,8% a aproximadamente el 1,2 %, y lo más preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,9 %, como está presente en solución salina fisiológica.

35 El vehículo hidrófilo, que preferentemente contiene agua, es preferentemente solo agua que cumpla los criterios para usarla en una composición tópica. Hasta aproximadamente un 20 por ciento en volumen del vehículo pueden ser uno o más alcoholes mono- o polihidroxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, 1,2-butanodiol, 2,3-butanodiol, eritritol, treitol, trimetilolpropano, sorbitol y similares. Más preferentemente, en la composición contemplada está presente un alcohol en menos de aproximadamente un 10 por ciento en volumen del vehículo, y más preferentemente en menos de aproximadamente un 5 por ciento en volumen.

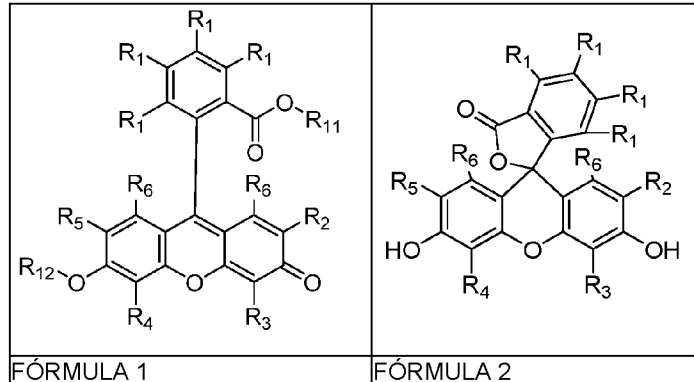
45 Una dosis terapéuticamente eficaz habitual de una composición farmacéutica de xanteno halogenado, como se analizó anteriormente, se administra por vía tópica a aproximadamente 0,5 ml/100 cm<sup>2</sup> de piel lesional a aproximadamente 2 ml/100 cm<sup>2</sup> de piel lesional, y lo más preferentemente a aproximadamente 1 ml/100 cm<sup>2</sup> de piel lesional. Estas dosis suelen corresponder a una dosis acumulada en el paciente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de xanteno halogenado (que es significativamente menor que las dosis empleadas para ensayos de diagnóstico hepáticos o aplicaciones oncológicas).

50 La cantidad de superficie de piel que puede tratarse no tiene límite conocido. Sin embargo, debido a la dificultad de aplicación, a menudo se excluye el cuero cabelludo. Otras exclusiones son exclusiones de seguridad para las biopsias y no hay ninguna razón conocida que impida aplicar una composición farmacéutica de xanteno halogenado a la cara.

55 Una de las superficies de tratamiento más extensas a las que se aplicó una composición farmacéutica de xanteno halogenado fue de 600 cm<sup>2</sup>. La superficie total de piel en un adulto es de aproximadamente 20 900 cm<sup>2</sup>. Cualquier superficie afectada que abarque más del 30 % de la superficie de la piel se considera intensa (6270 cm<sup>2</sup>), y es probable que sea la superficie máxima que pueda cubrir cualquier tratamiento tópico. También existe el problema de la piel sin brotes (que aún no son visibles) que esta hiperproliferando.

60 De acuerdo con la descripción, puede utilizarse un compuesto de la siguiente fórmula 1, en la que R<sub>1</sub> es independientemente F, Cl, Br, I, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente Cl, H o I, en donde al menos un sustituyente seleccionado de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> es I y al menos uno es Cl o H; y R<sub>6</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>12</sup> es H o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>; y todas (a) las formas tautoméricas; (b) los atropisómeros, (c) las formas de lactona cerrada como se muestra en la fórmula 2 (a continuación), (d) los enantiómeros de las formas de lactona mostradas en la fórmula 2, y (e) las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. De acuerdo con la presente invención, el xanteno halogenado es rosa de Bengala o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.



5 Las expresiones "sal fisiológicamente aceptable" y "sal farmacéuticamente aceptable", en sus diversas formas gramaticales, se refieren a cualquier catión no tóxico, tal como una sal de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de amonio que se emplean habitualmente en la industria farmacéutica, incluidas las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, bario, amonio y de cinc y protamina, que pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Un catión contemplado proporciona una sal de xanteno hidrosoluble. Preferentemente, las sales son sales de sodio, potasio, calcio y amonio en su forma de sal monobásica o dibásica. Se remite al lector a Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 68(1):1-19 para obtener listas de ácidos y bases fisiológicamente (o farmacéuticamente) aceptables que forman sales fisiológicamente aceptables con compuestos farmacéuticos y que se emplean habitualmente.

15 El valor del pH de la composición farmacéutica de xanteno halogenado puede regularse o ajustarse mediante cualquier medio adecuado conocido por los expertos en la materia. La composición puede tamponarse o el valor del pH puede ajustarse mediante la adición de un ácido o una base.

20 Puesto que el xanteno halogenado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, es un ácido débil, en función de la concentración del xanteno halogenado y/o de la concentración del electrolito, el valor del pH de la composición puede no necesitar el uso de un tampón y/o de un agente que modifique el valor del pH. Sin embargo, se prefiere especialmente que la composición no contenga tampón, lo que le permite ajustarse al entorno biológico tras haber sido administrada.

25 También se prefiere que la composición farmacéutica no incluya conservantes, muchos de los cuales pueden interferir de modo perjudicial con la composición farmacéutica o la formulación de la misma, o pueden formar complejos o interactuar de otro modo o interferir con el transporte del componente activo de la composición de xanteno halogenado. En la medida en que se emplee un conservante, la imidurea es un conservante preferido, puesto que no interactúa con los xantenos halogenados, ni en la composición farmacéutica ni tras la administración.

30 Cuando se utiliza como tratamiento de monoterapia, se ha recomendado que al uso de una composición farmacéutica de xanteno halogenado le siga la irradiación activa de la zona de la piel a la que se ha aplicado la composición utilizando una fuente de luz visible. Esto se describe en la patente de EE. UU. n.º 8 974 363. La irradiación activa con luz visible tras la aplicación de la composición farmacéutica de xanteno halogenado no es necesaria en el presente procedimiento de tratamiento y preferentemente no se usa.

35 La pareja de medicamentos descrita en el presente documento puede aplicarse en líneas generales a mejorar el tratamiento de diversas afecciones de la piel y órganos relacionados de seres humanos y otros animales. La parte de xanteno halogenado de la pareja de medicamentos puede aplicarse directamente a los tejidos que se van a tratar, o en un punto sustancialmente próximo a los mismos, incluidos los tejidos de la piel, las uñas, el cuero cabelludo y la cavidad oral, mientras que la parte sistémica se administra de modo sistémico por vía oral, bucal, intravenosa, intramuscular, subdérmica y otros procedimientos similares muy conocidos para la administración parenteral.

45 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de dermatopías hiperproliferativas en un paciente, tales como la psoriasis o el eccema. Este método comprende el tratamiento de un paciente (un sujeto que lo necesite) con un tratamiento tópico local combinado con uno o más tratamientos sistémicos, en donde dicho tratamiento tópico local comprende la administración en la superficie de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un vehículo que contiene un xanteno halogenado que es 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína (es decir, rosa de Bengala), o una sal fisiológicamente del mismo, disuelto o dispersado en su interior.

50 La concentración preferida del xanteno halogenado y/o la dosis de su composición farmacéutica depende de factores que incluyen, entre otros, la cantidad de piel enferma, el número y la ubicación de la piel lesional o las

placas. Para los trastornos intestinales, tales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, el preparado de xanteno puede formularse para la administración oral e ingerirse.

5 La composición de xanteno halogenado suele administrarse por vía tópica, aunque puede formularse para la administración oral y administrarse así, como se ha indicado anteriormente para el tratamiento de trastornos intestinales, tales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

10 Se utiliza un procedimiento de tratamiento contemplado en un mamífero que lo necesite. Un mamífero tratado puede ser un primate, tal como un ser humano, un simio, tal como un chimpancé o un gorila, un mono, tal como un mono cynomolgus o un macaco, un animal de laboratorio, tal como una rata, un ratón o un conejo, un animal de compañía, tal como un perro, un gato, un caballo, o un animal destinado a la alimentación, tal como una vaca o un novillo, una oveja, un cordero, un cerdo, una cabra, una llama o similares.

15 Cada composición contemplada se suele administrar repetidamente *in vivo* a un mamífero que lo necesite hasta que la dermatopatía tratada disminuya hasta un grado deseado, tal como que no pueda detectarse. Por tanto, la administración a un mamífero que lo necesite puede realizarse una pluralidad de veces dentro de un día, una vez al día, una vez a la semana, una vez al mes o durante un periodo de varios meses a varios años, según lo establezca el médico encargado.

## 20 **Resultados:**

25 El tratamiento con vehículo durante 4 semanas no alteró significativamente la expresión de los genes centrales moduladores de IL-23/IL-17 ni el transcriptoma general de la enfermedad (usando un análisis por componentes principales, PCA). Sin embargo, 4 semanas de tratamiento con PH-10 reguló a la baja significativamente ( $CN > 1,5$ ,  $p < 0,05$ ) ( $CN$  = Cambio en número de veces;  $p$  = valor de  $p$  estadístico) los ARNm de IL-17A, IL-22, IL-26, IL-36 y queratina 16, evaluado mediante RT-PCR. Un análisis de PCA de los resultados del genochip mostró un desplazamiento hacia la piel no lesional y algunas biopsias posteriores al tratamiento se agruparon dentro el perfil de piel no lesional (figuras 17 y 18).

30 Las vías que mejoraron significativamente con la administración de PH-10 incluyeron los transcriptomas publicados de la psoriasis y las respuestas celulares mediadas por IL-17, IL-22 e interferones. Para reforzar el análisis de la modulación por PH-10 de genes relacionados con la inmunidad y la psoriasis, los pacientes se dividieron en respondedores frente a no respondedores en función del análisis PCA después de 4 semanas de tratamiento (en comparación con la piel no lesional en el punto inicial) (figuras 18A y 18B).

35 Empleando este enfoque, más de 500 genes relacionados con la enfermedad fueron regulados a la baja después de 4 semanas de tratamiento con PH-10, y la expresión de una amplia gama de genes centrales "relacionados con la psoriasis", incluidos IL-23, IL-17, IL-22, S100A7, IL-19, IL-36 y CXCL1, fue normalizada con eficacia, es decir, la piel lesional tratada presentaba unos valores en el mismo intervalo que la piel no lesional en el punto inicial (figuras 19A y 19B).

40 También se midió la disminución de la expresión de marcadores de la activación de linfocitos T, incluidos ICOS y CTLA4, que mostró que se producían cambios que tuvieron su paralelo en la disminución de células dendríticas mieloides (CD11c<sup>+</sup>) y linfocitos T por medio de mediciones de IHC (figuras 20A y 20B). Estos dos marcadores se habían reducido significativamente en el día 64 frente al día 29.

## **Conclusiones:**

50 Estos resultados demuestran que PH-10 tiene la capacidad altamente significativa de modular la inflamación psoriásica, incluidos los impulsores clave de citocinas de la enfermedad, pero sólo en un subconjunto de pacientes se revierte el fenotipo lesional al de la piel no lesional. Este tipo de resultado de respuesta "mixta" se produce con otros fármacos tópicos o sistémicos aprobados en la actualidad para la psoriasis, lo cual subraya la necesidad de personalizar los tratamientos y, potencialmente, de contar con biomarcadores predictivos de la respuesta para fármacos concretos. Es importante destacar que el vehículo no produjo cambios detectables en estos mismos marcadores en biopsias lesionales.

## **Materiales y procedimientos**

### **Introducción:**

60 PH-10 es una formulación en hidrogel tópica que consigue el transporte selectivo del rosa de Bengala disódico (RB) a los tejidos epiteliales (figuras 13A y 13B). El RB es un derivado de fluoresceína que produce oxígeno singlete tras la fotoactivación, pero su mecanismo terapéutico en la psoriasis vulgar aún no se ha determinado.

## Población de estudio

Se reclutaron treinta pacientes en un ensayo clínico de fase 2 llevado a cabo en 3 centros en los Estados Unidos; los pacientes admisibles presentaban lesiones psoriásicas de leves a moderadas en el tronco o las extremidades que podían someterse a biopsia, con un diámetro de al menos 5 cm. Los sujetos reclutados fueron predominantemente hombres (un 63 %) y caucásicos (un 77 %) con una mediana de edad de 45 y una edad que variaba de 18 a 70 años. La mayoría de los sujetos padecía psoriasis desde hacía más de 5 años (un 93 %) y, en el punto inicial, presentaban una enfermedad moderada (un 73 %) de acuerdo con la puntuación de evaluación de placas del investigador. Veintiún sujetos completaron el ciclo completo del estudio de 28 días de administración de vehículo, 7 días de intervalo de recuperación de la biopsia, seguidos de 28 días de aplicación de PH-10, y se sometieron al conjunto completo de biopsias evaluables (punto inicial: lesional y no lesional; en el día 29 y el día 64, sólo lesional). Un sujeto adicional presentó diferencias muy notables en las biopsias lesionales entre el día 29 y el día 64, y se incluyó en el grupo de análisis de los respondedores.

## Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica se llevó a cabo para leucocitos en todas las biopsias de los sujetos. Secciones de tejido congeladas se tificaron con hematoxilina (Thermo Fisher Scientific) y eosina (Shandon) o con anticuerpos murinos contra anticuerpos monoclonales humanos (Fuentes-Duculan *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 2010, 130:2412-2422). Se usaron anticuerpos de caballo contra anticuerpos murinos marcados con biotina (Vector Laboratories) para amplificar la señal primaria con un complejo de avidina-biotina y se revelaron con cromogen-3-amino-9-etilcarbazol (Sigma-Aldrich). Las células con tinción positiva por milímetro se contaron de modo manual con un programa de análisis de imágenes (Image J, versión 1.38 x, National Institutes of Health) y se indican como mm de longitud lineal de la epidermis (Fuentes-Duculan *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 2010, 130:2412-2422).

## Micromatiz

Se extrajo ARN de biopsias de piel de espesor completo (NL, PL, punto inicial; PL días 29 y 64) de 21 sujetos. Los pacientes se clasificaron como respondedores en función de los análisis PCA, en comparación con las biopsias de tejido no lesional en el punto inicial. El ARN se extrajo con el minikit RNeasy® (Qiagen, Valencia, CA). Para cada genochip HGU 133 2.0 Affymetrix®, se sometieron 2 µg de ARN total a transcripción inversa, se amplificó y se marcó (Guttman-Yassky *et al.*, *J. Immunol.*, 2008, 181(10):7420-7427). Se llevaron a cabo estudios en conformidad con las directrices de "Minimum Information About a Microarray Experiment" (información mínima sobre un experimento con micromatrices).

El análisis se llevó a cabo con el software R (R-project.org) con paquetes de bioconductores (bioconductor.org). Los archivos CEL se estudiaron para detectar artefactos espaciales empleando el paquete Harshlight (Suárez-Farinas *et al.*, *BMC Bioinformatics*, 2005, 6:294). Se obtuvo el informe de control de calidad de micromatrices clásico con el paquete *affyQCReport*. Los valores de expresión se obtuvieron con el algoritmo GCRMA.

Los conjuntos de sondas con una desviación estándar (DE) superior a 0,1 y unos valores de expresión superiores a 3 en al menos 2 muestras se mantuvieron para su posterior análisis (13405 conjuntos de sondas). Los valores de expresión se modelizaron usando modelos de efectos mixtos, con el tiempo como efecto fijo y el paciente como factor aleatorio. La estimación del modelo y los ensayos de la hipótesis se llevaron a cabo en el marco de *limma*. Las comparaciones de interés se evaluaron con un ensayo de la *t* moderado, y los valores de *p* resultantes se ajustaron para múltiples hipótesis empleando el enfoque de Benjamini-Hochberg. Los conjuntos de sondas con un cambio en número de veces ("fold change", FCH) superior a 2 y una tasa de descubrimientos falsos ("false discovery rate", FDR) inferior a 0,05 se seleccionaron como genes modulados por PH-10. Se llevó a cabo una PT-PCR para varios genes, como se ha descrito previamente.

## Estudio de penetración en la piel

Se aplicó <sup>14</sup>C-rosa de Bengala (1 mg/ml en DMSO) a una zona de 250 cm<sup>2</sup> en la piel dorsal de minicerdos Goettingen, un modelo habitual para estudios de absorción de la piel humana. Se recogió la radiactividad en el plasma extraído de los animales expuestas a intervalos regulares, comenzando a las 0,5 horas tras la administración de la dosis. Así mismo, se recogieron orina y heces de las jaulas de los animales en momentos adecuados.

Al final de las 168 horas, se recogió la piel del punto de aplicación. Todas estas muestras se evaluaron para la radiactividad y se realizó un cálculo sobre el destino acumulado del elemento radiactivo por dosis. Se prepararon histogramas a partir de la radiactividad medida a intervalos de profundidad de 20 µm en la piel.

Los resultados de este estudio indicaron que no se había recogido radiactividad en ningún tejido, aparte de la piel. No se recuperó radiactividad en el plasma en ningún momento, lo que indica que no hubo exposición sistémica tras la administración tópica. Después de 24 horas, la concentración de radiactividad en la piel fue máxima en el estrato córneo y disminuyó en función de la profundidad hacia la epidermis, observándose muy poca radiactividad en la epidermis y la dermis.

**Procedimientos:**

5 Se llevó a cabo un estudio farmacodinámico de PH-10 en 30 pacientes con psoriasis vulgar usando un tratamiento secuencial con vehículo y fármaco activo durante 4 semanas cada uno (ensayo clínico registrado NCT02322086). Se recogieron biopsias de piel antes del tratamiento (punto inicial) y al final del tratamiento con vehículo (día 29) y PH-10 (día 64) (figuras 14 y 15).

10 Los efectos del tratamiento con vehículo frente al PH-10 se evaluaron en infiltrados inmunitarios celulares, citocinas impulsoras de la psoriasis y el transcriptoma general de la enfermedad empleando inmunohistoquímica (figura 16) y el establecimiento del perfil de expresión génica con matrices Affymetrix® U133 2.0Plus y RT-PCR (figuras 17 hasta las figuras 20A y 20B).

Los artículos "un/una" se emplean en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

15 La anterior descripción y los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no deben considerarse limitantes. Por ejemplo, además de la aplicación a la piel, como se describe en detalle en el presente documento, la presente invención puede aplicarse a un trastorno hiperproliferativo de otro tejido epitelial, tal como la mucosa intestinal o del aparato genital. La invención se define mediante las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo del tejido epitelial, en donde el uso comprende administrar por vía tópica a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana, en donde dicha composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y en donde dicho agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.
2. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según la reivindicación 1, en donde dicho rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es rosa de Bengala disódico.
3. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha composición farmacéutica de xanteno halogenado contiene el xanteno halogenado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 0,01 % en peso.
4. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según la reivindicación 3, en donde dicha composición farmacéutica de xanteno halogenado contiene un coadyuvante de la viscosidad que está presente en una cantidad para proporcionar una viscosidad de la composición de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 centipoises (cps) a una temperatura de 25 °C y una atmósfera.
5. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según la reivindicación 4, en donde dicha composición farmacéutica de xanteno halogenado contiene un electrolito hidrosoluble presente en una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 2 % en peso o, como alternativa, en un nivel suficiente para proporcionar una osmolalidad mayor que aproximadamente 100 mOsm/kg a aproximadamente 600 mOsm.
6. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho inhibidor de fosfodiesterasa-4 es apremilast.
7. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana se administra inicialmente en la dosis máxima tolerada.
8. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho tejido epitelial es la piel.
9. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho trastorno hiperproliferativo del tejido epitelial es la psoriasis o el eccema.
10. Una composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado y un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo del tejido epitelial, en donde el uso comprende administrar por vía tópica a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado, junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana, en donde dicha composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y en donde dicho agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.
11. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado y agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana para usar según la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado y el agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6.
12. La composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado y agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana para usar según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el uso es como se define cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.
13. Una pareja de medicamentos que comprende un primer medicamento y un segundo medicamento, en donde el primer medicamento es una composición farmacéutica tópica hidrófila de xanteno halogenado y el segundo medicamento es un agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana, en donde dicha composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado comprende rosa de Bengala, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo, y en donde dicho agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4.

14. La pareja de medicamentos de la reivindicación 13, en donde la composición farmacéutica hidrófila de xanteno halogenado y el agente antiinflamatorio sistémico dirigido a diana son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6.

5

Fig. 1

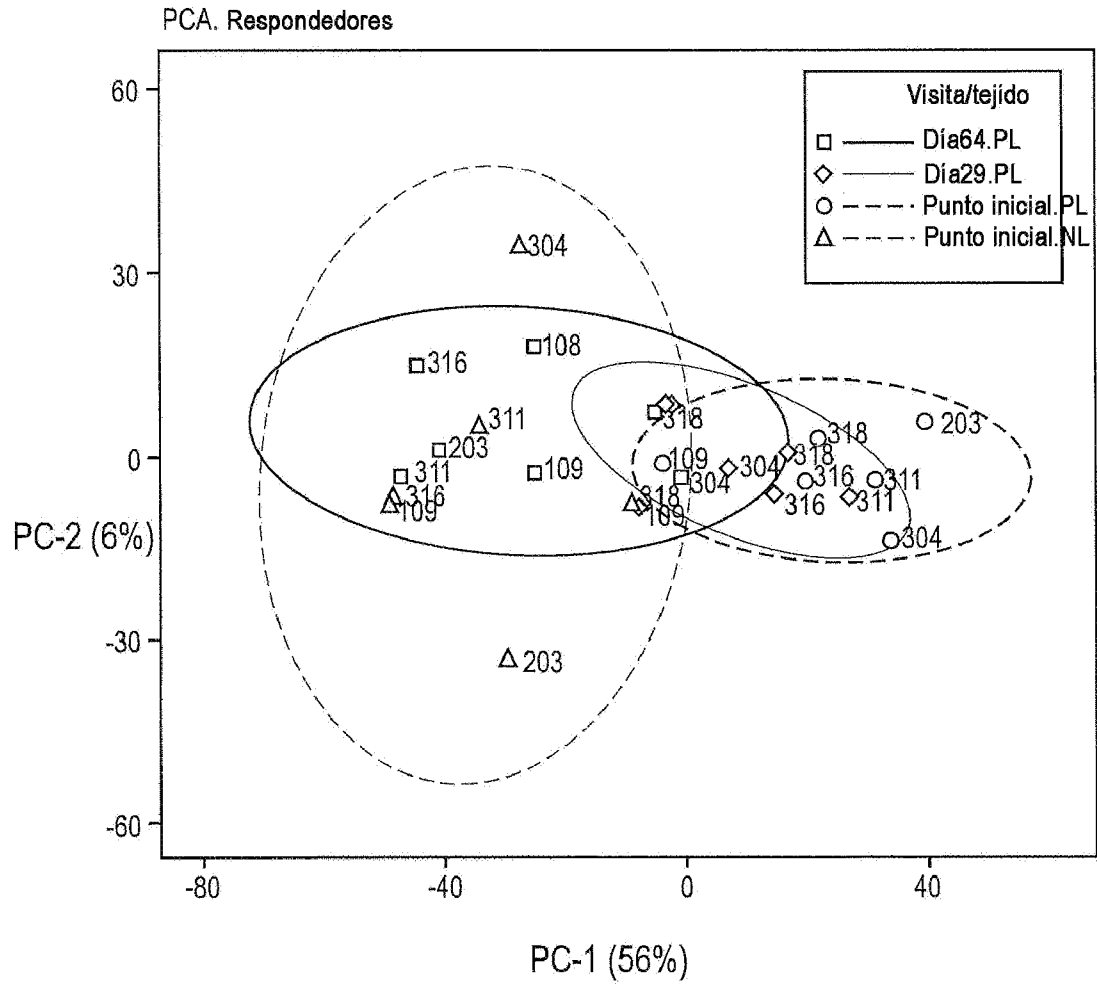


Fig. 2B

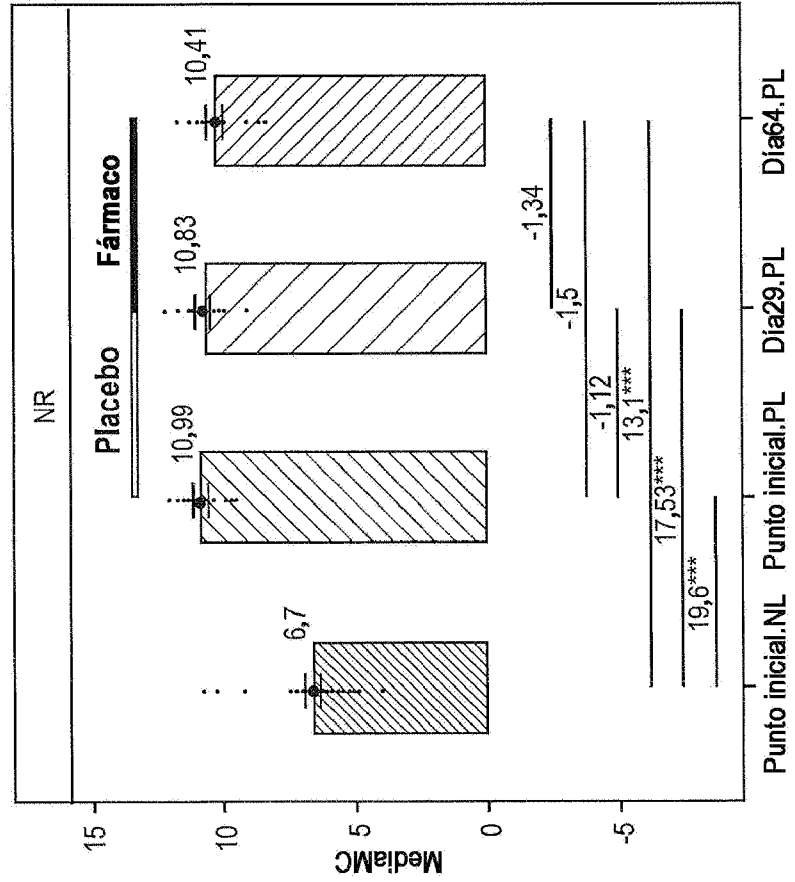


Fig. 2A

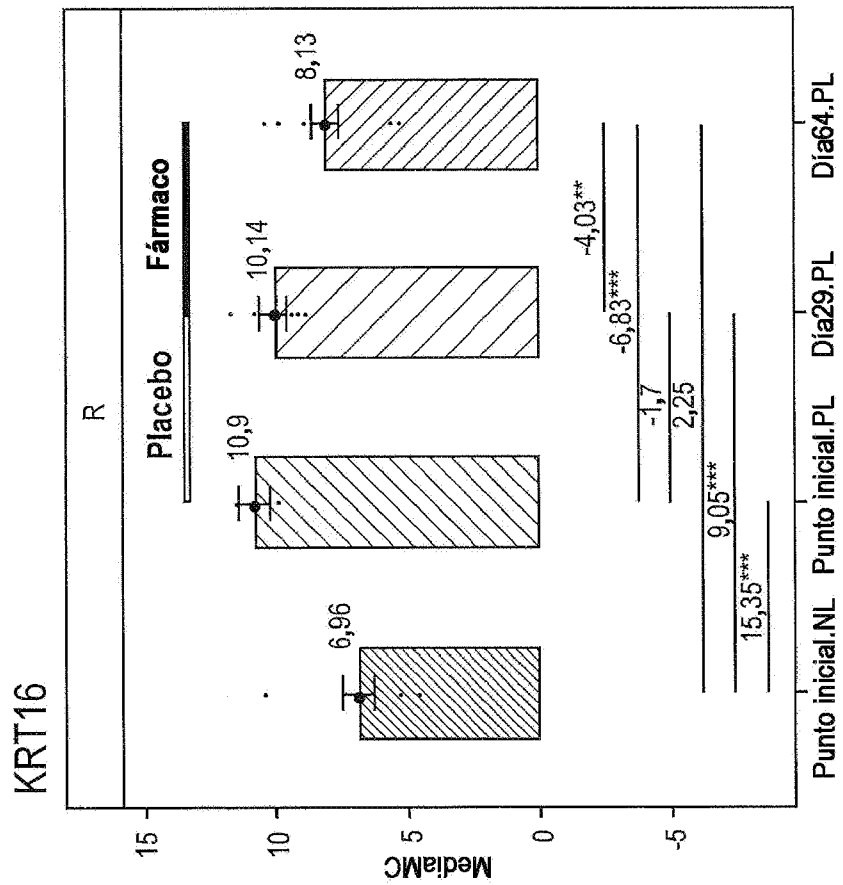


Fig. 3B

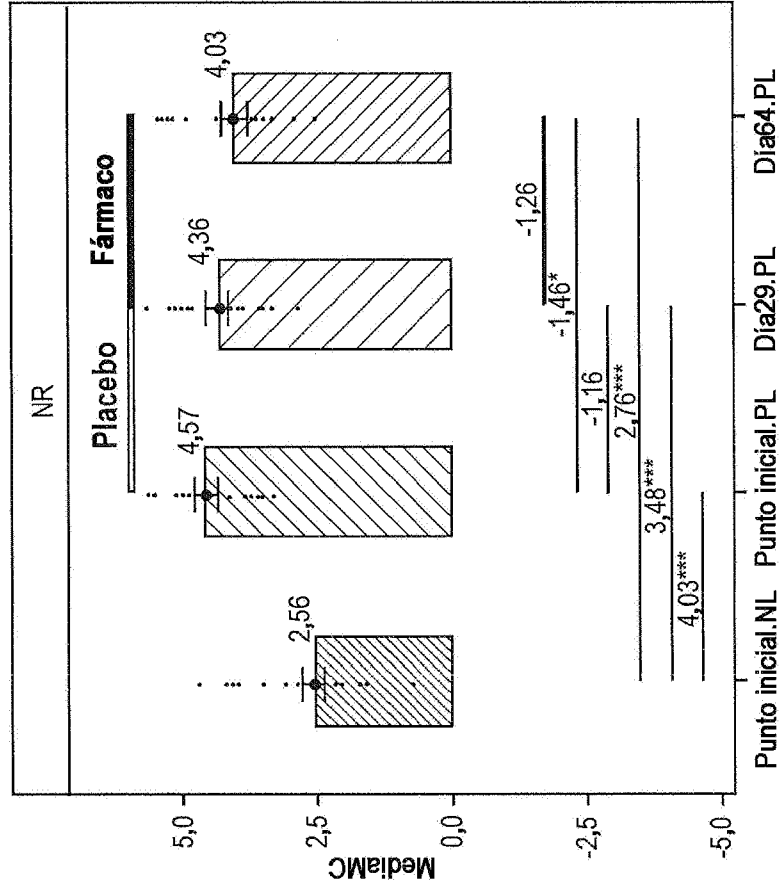


Fig. 3A

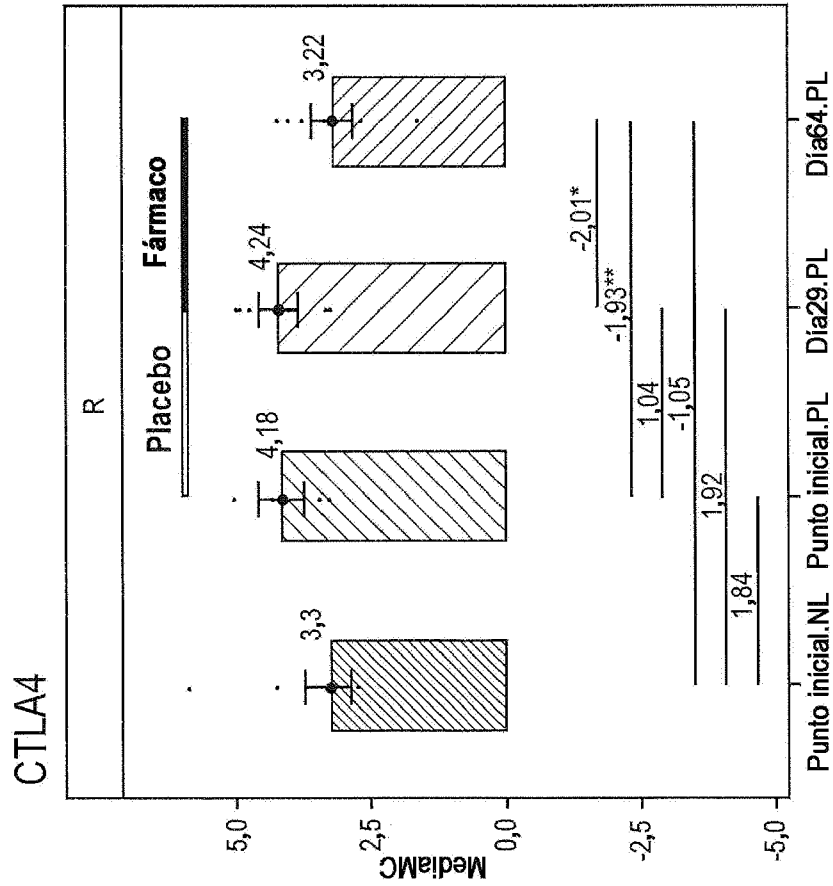


Fig. 4B

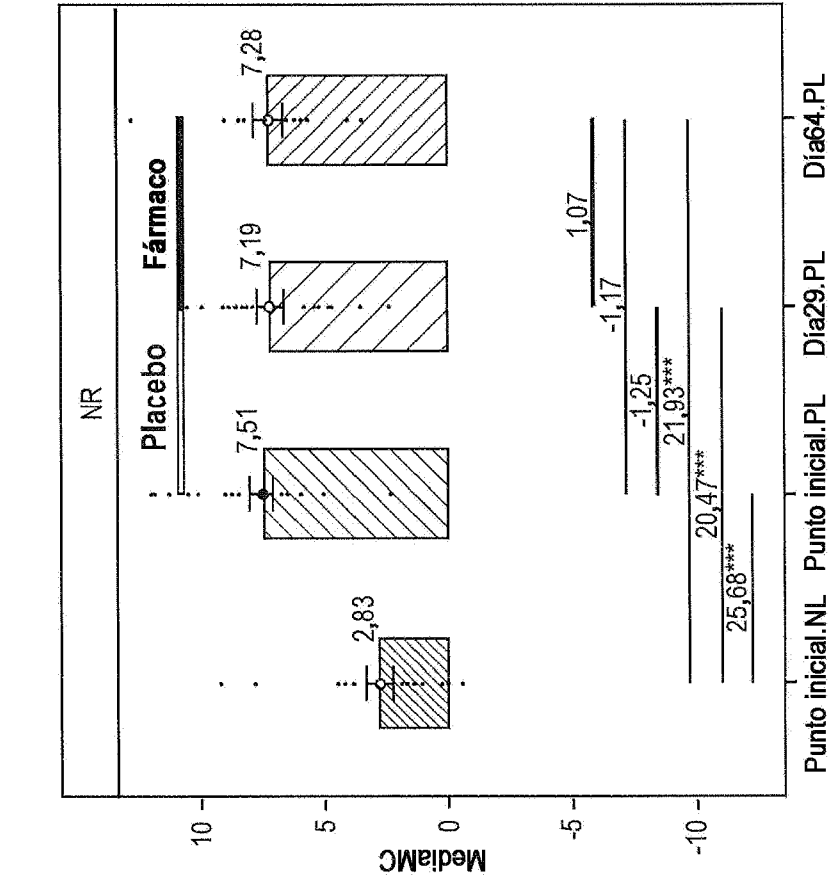


Fig. 4A

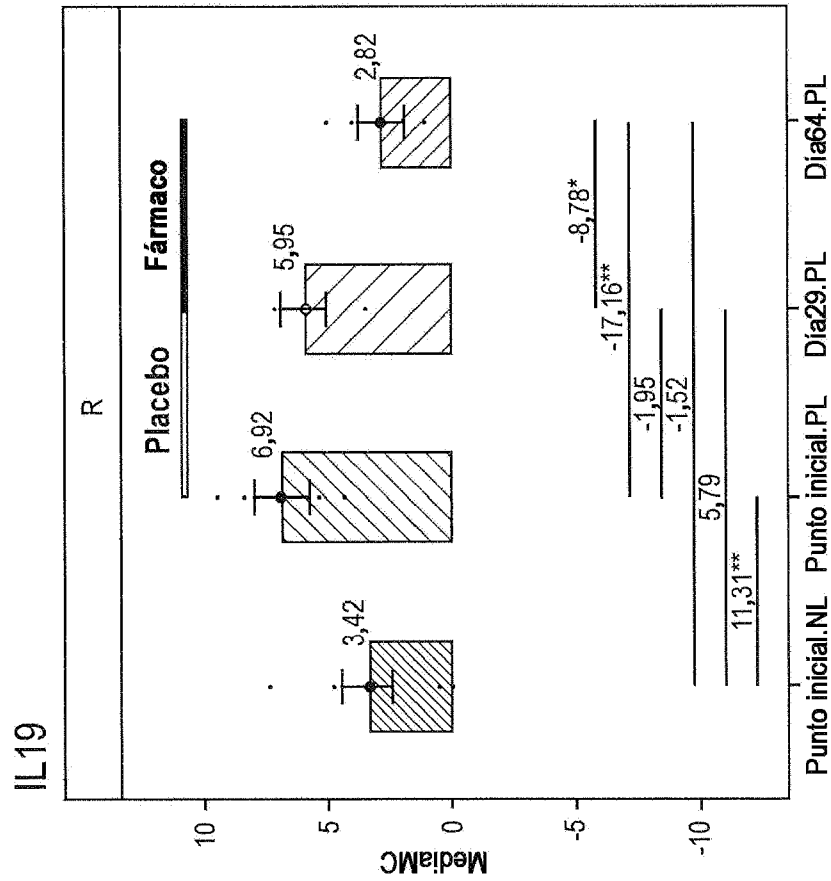


Fig. 5B

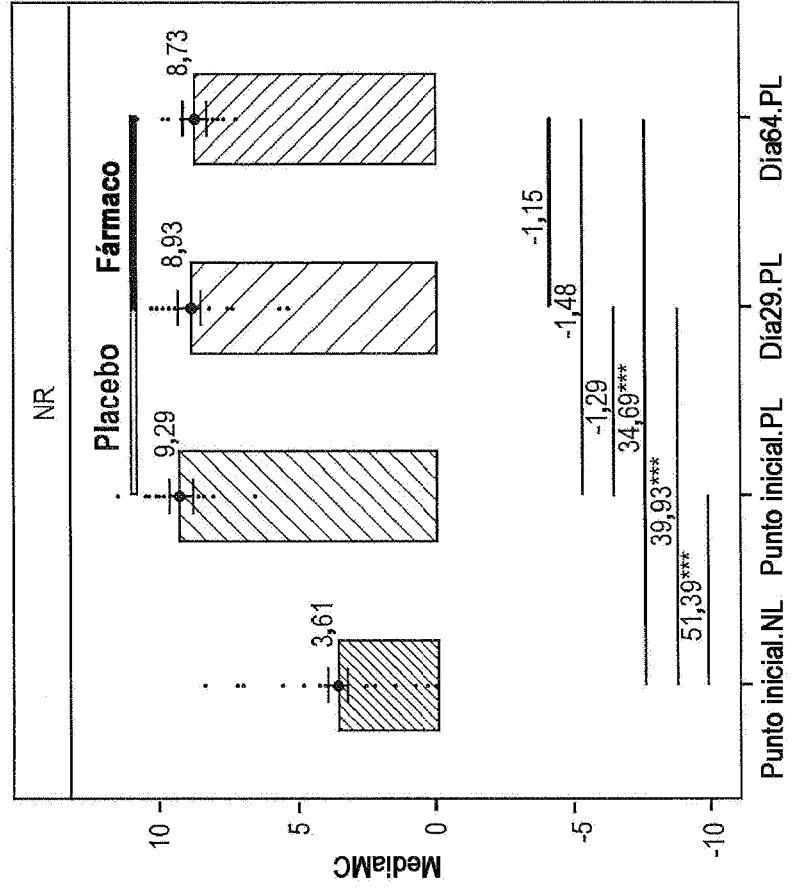


Fig. 5A

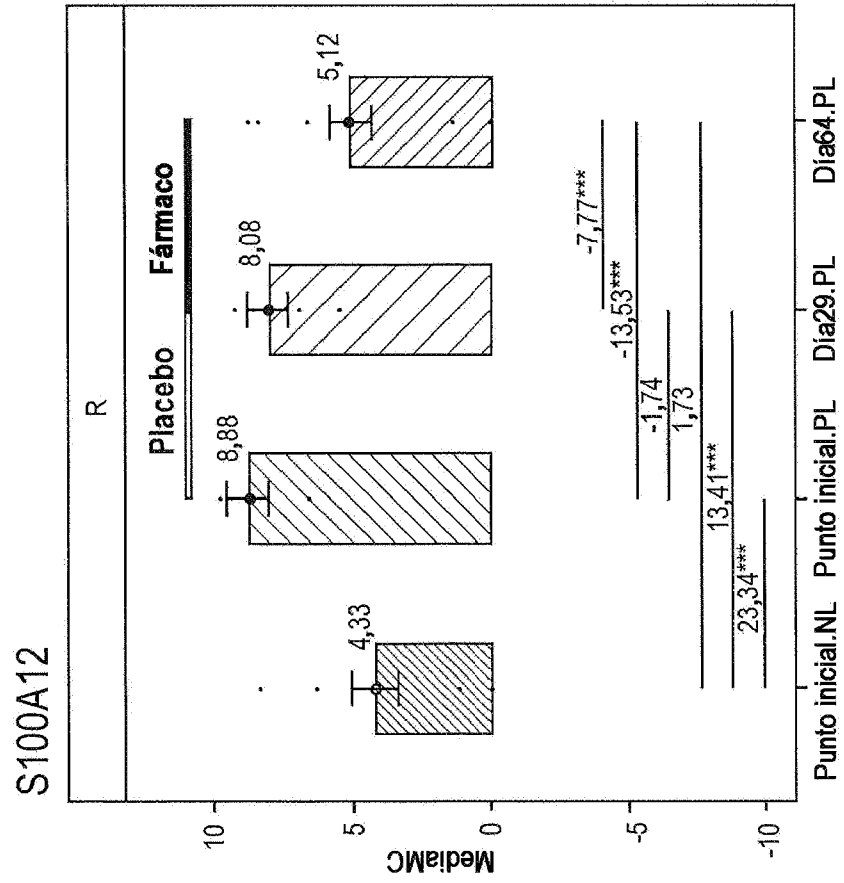


Fig. 6B

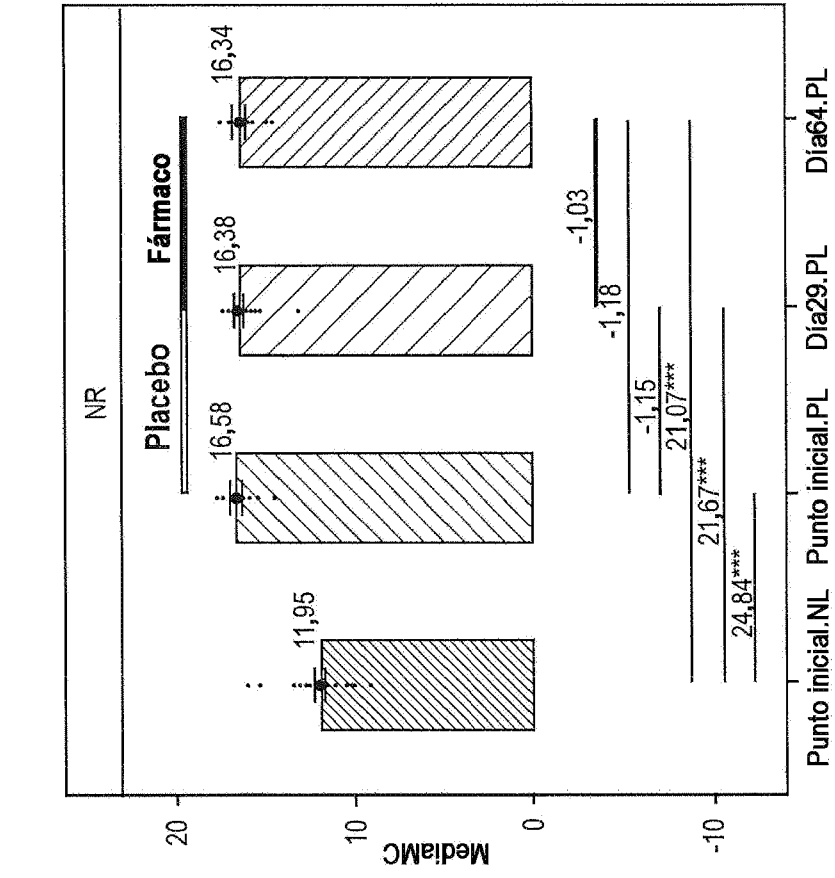


Fig. 6A

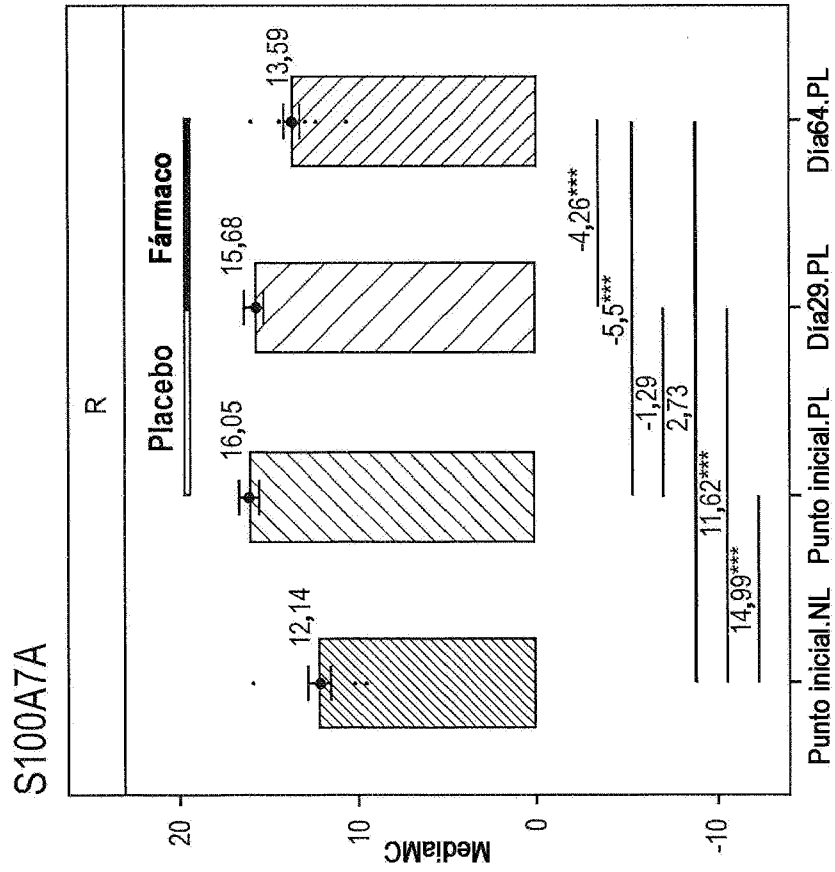


Fig. 7B

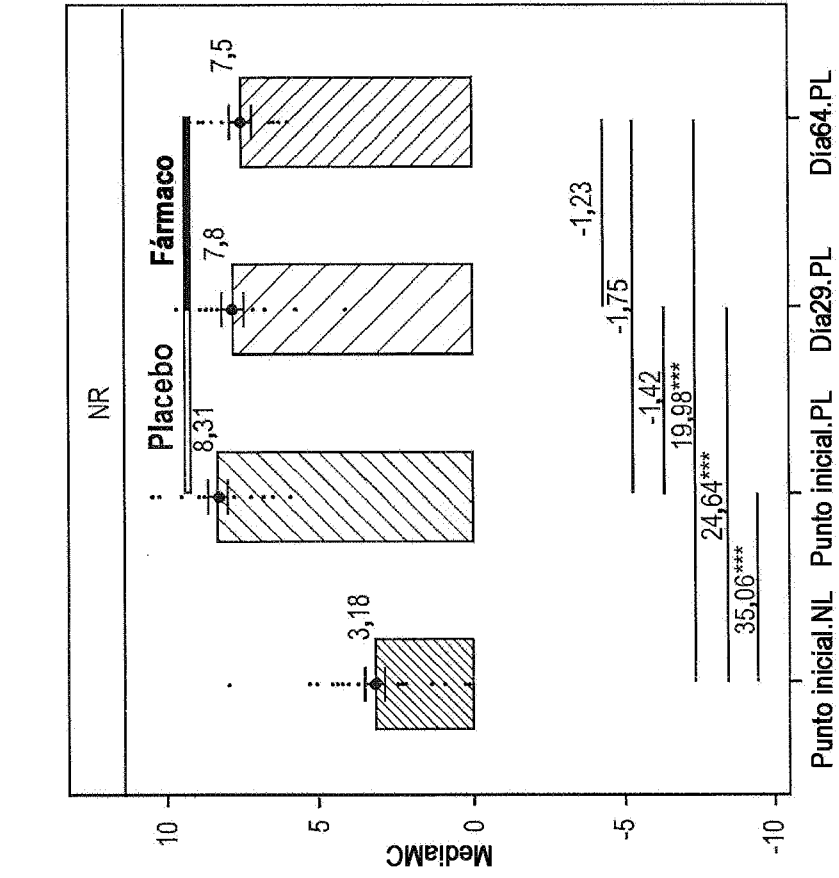


Fig. 7A

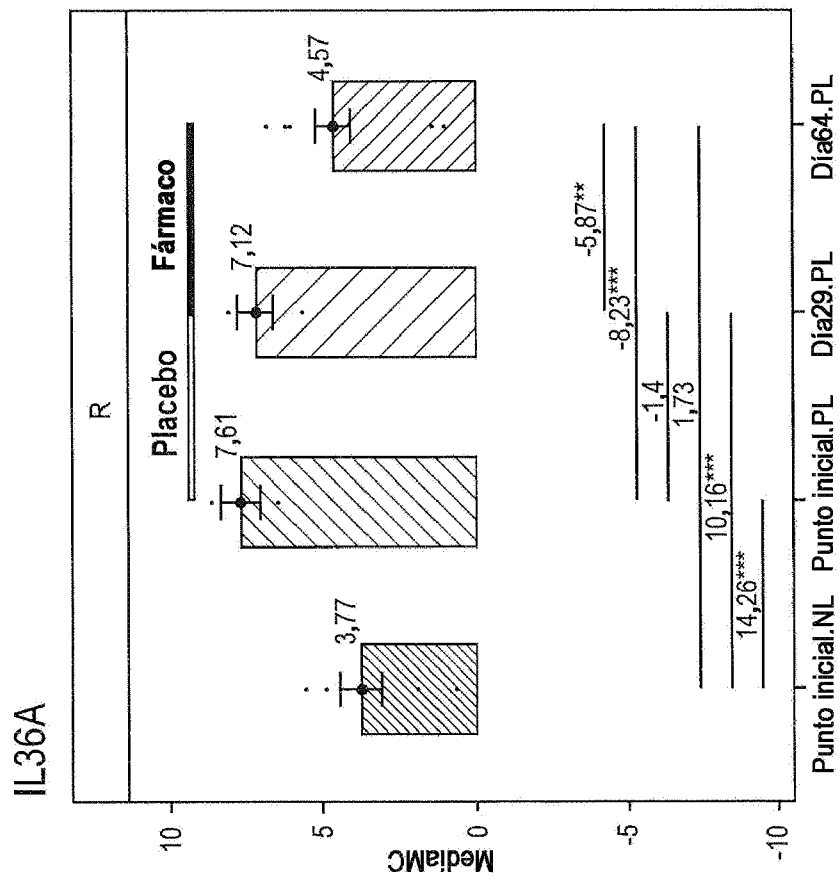


Fig. 8B

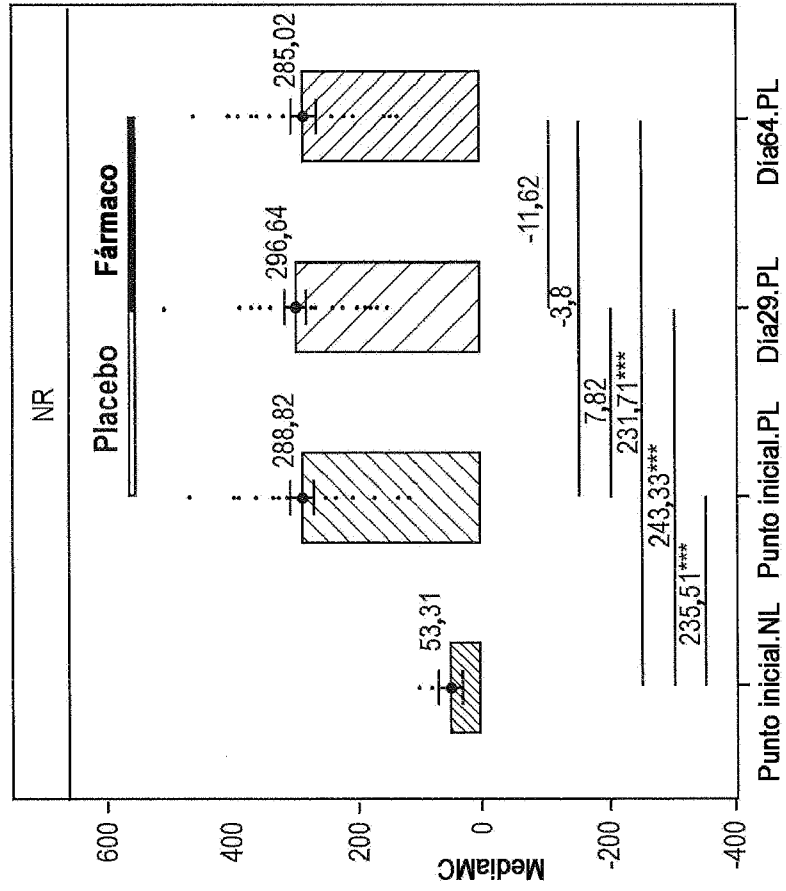


Fig. 8A

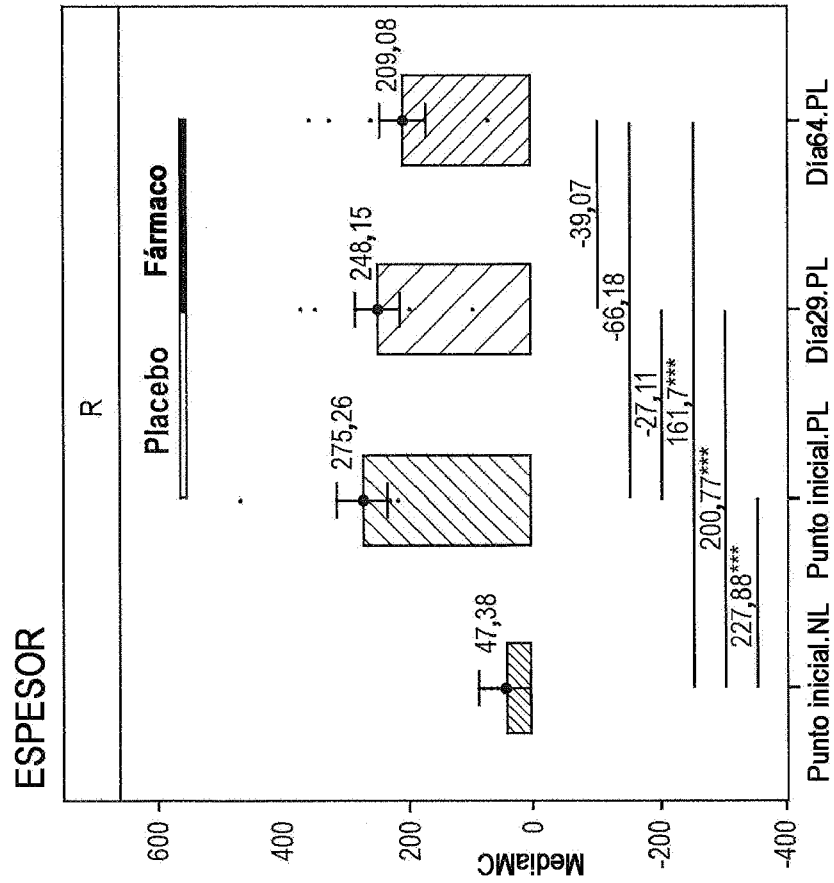


Fig. 9B

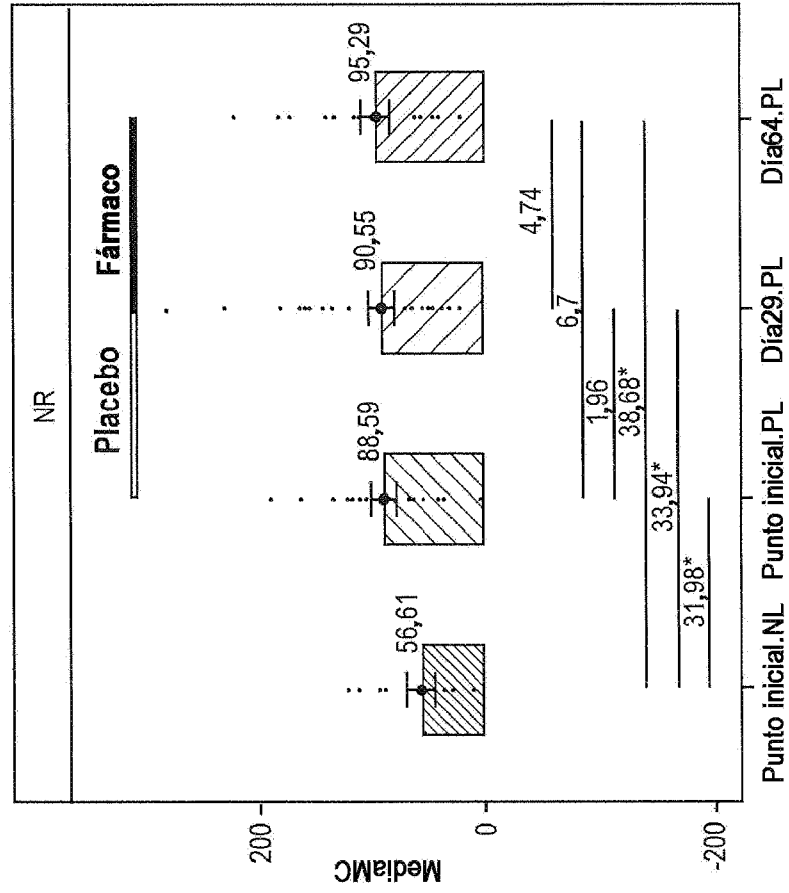


Fig. 9A

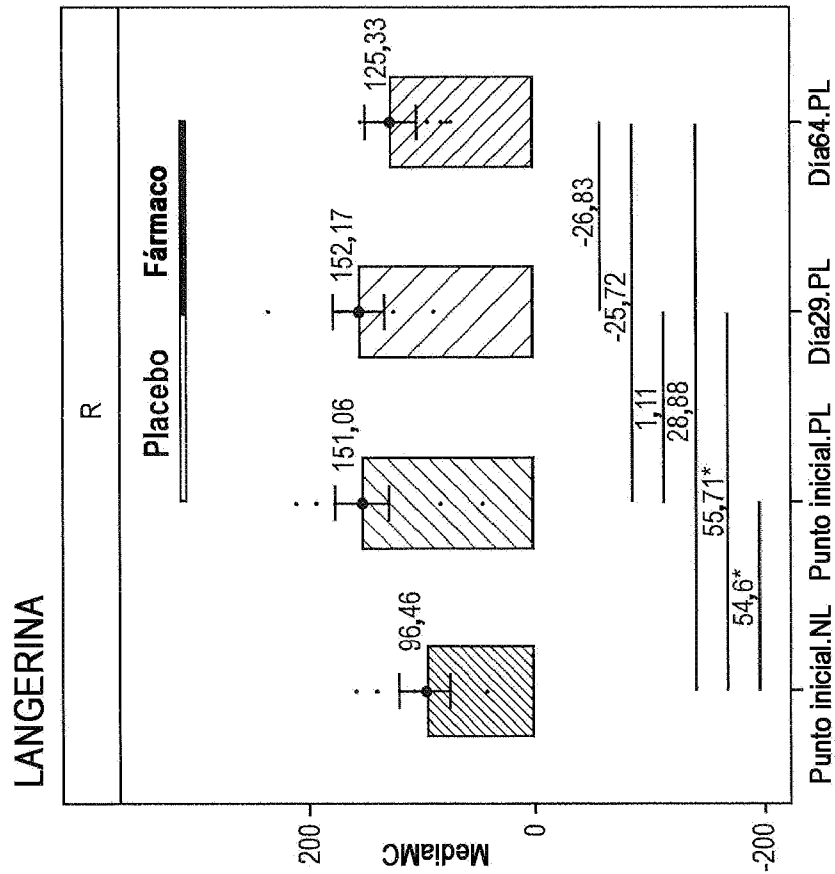


Fig. 10B

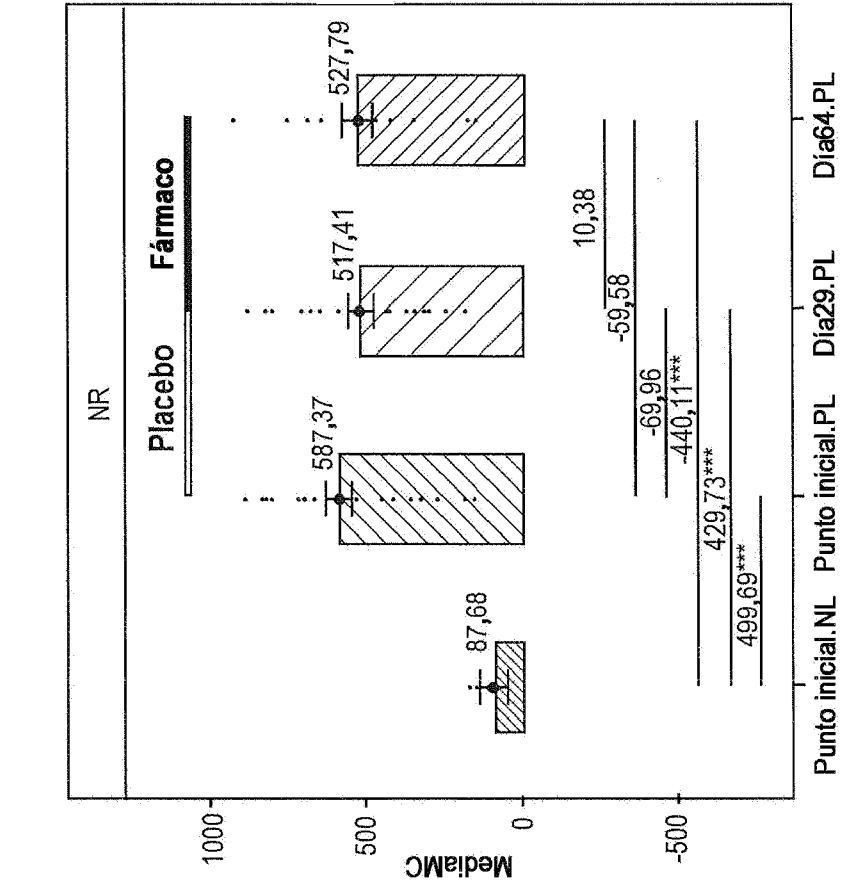


Fig. 10A

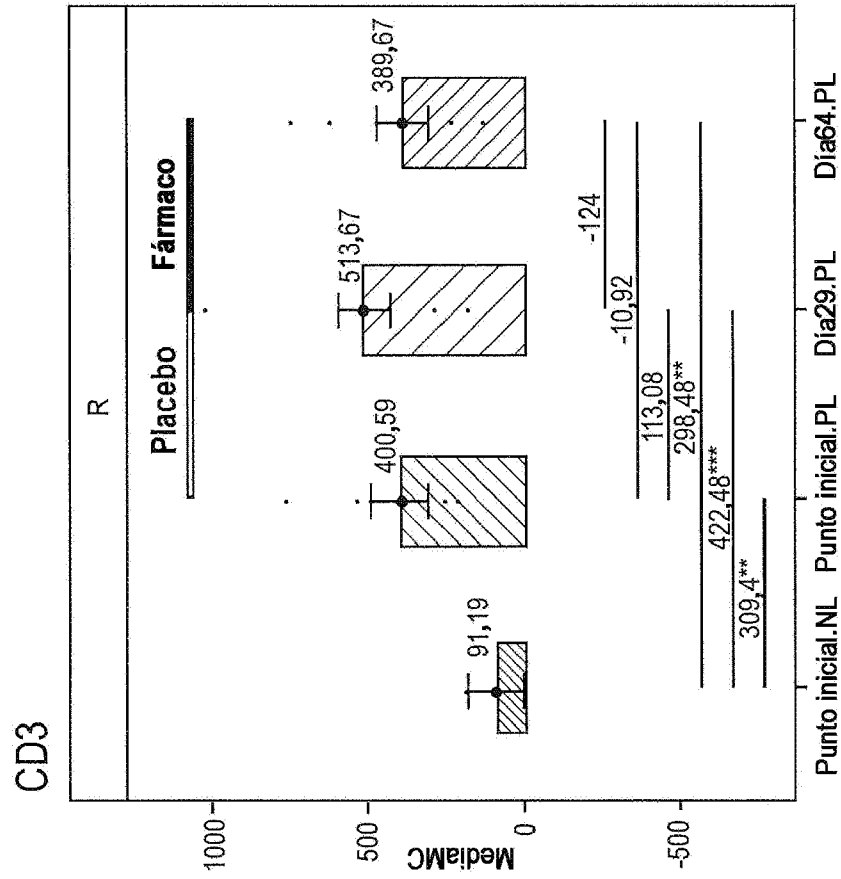


Fig. 11B

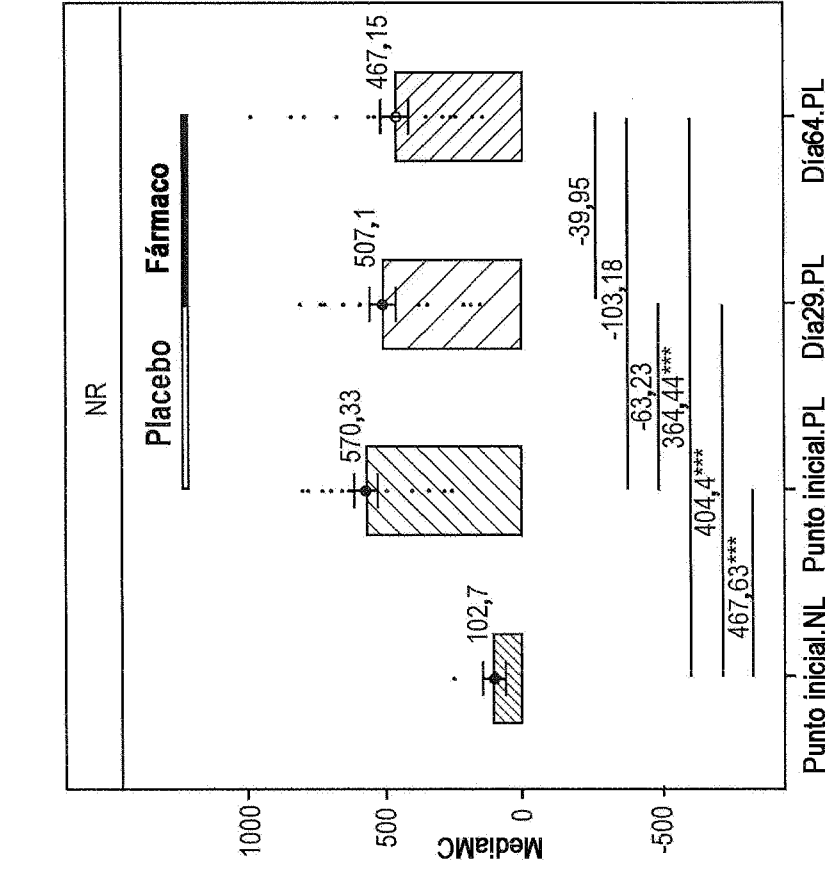


Fig. 11A

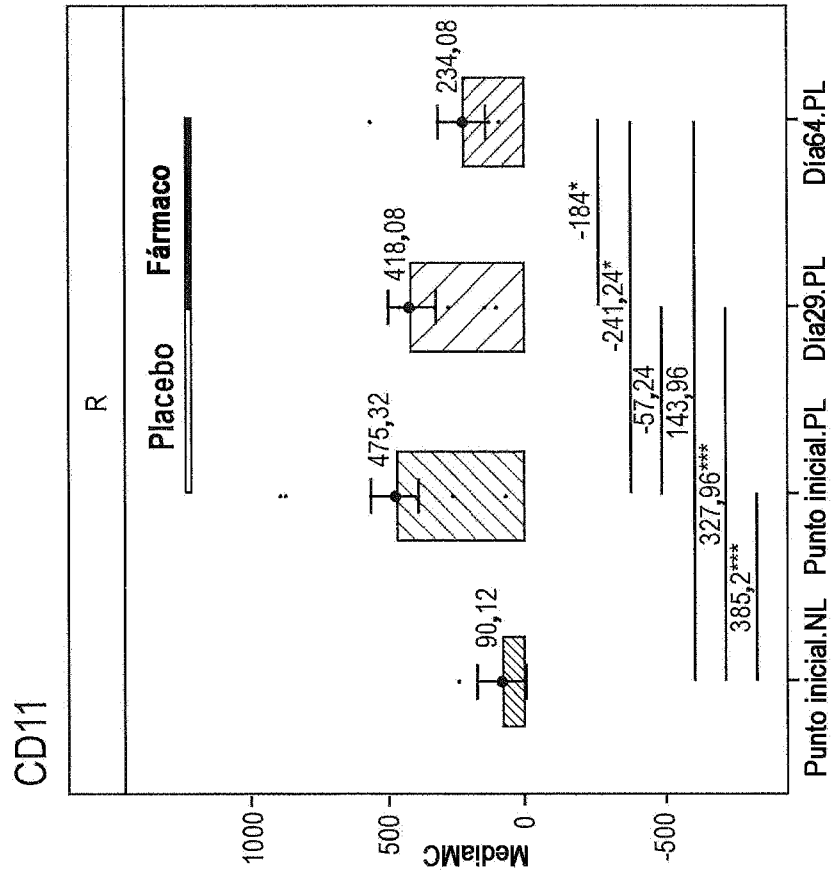
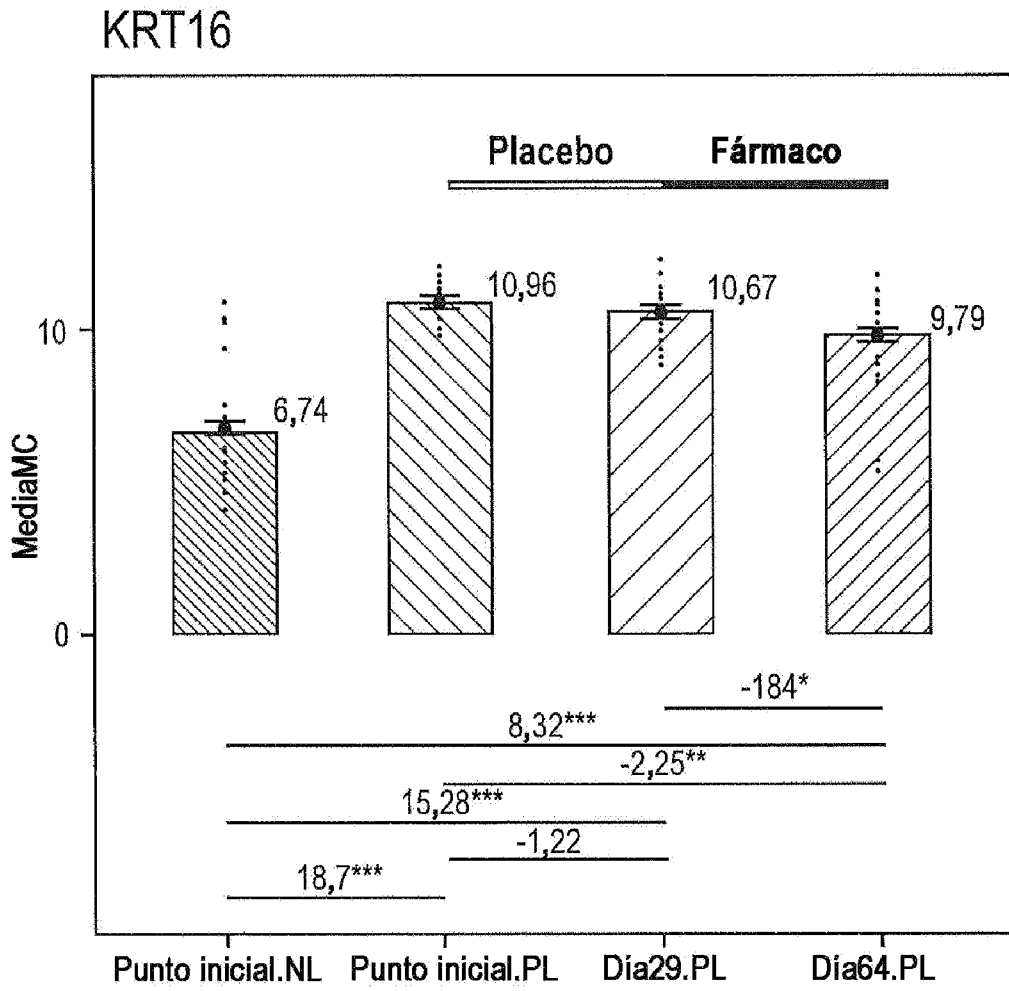
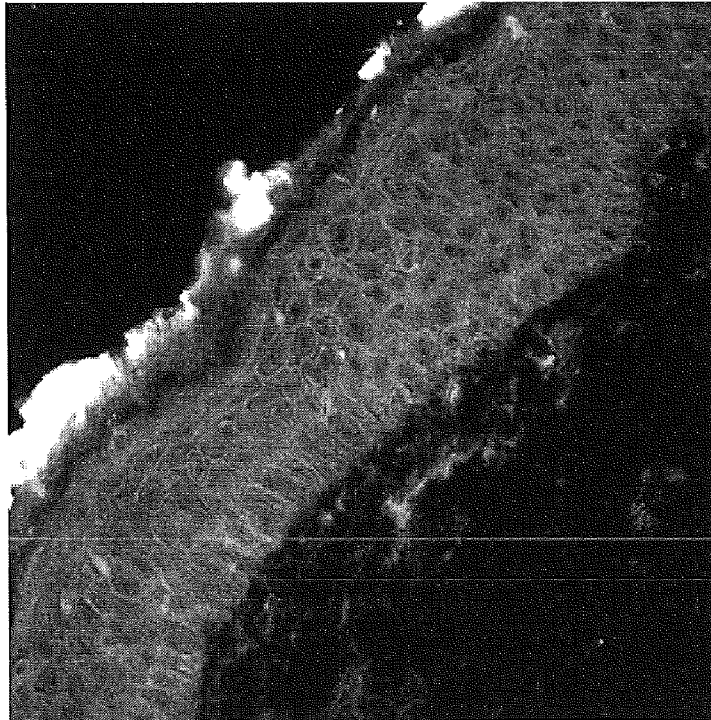


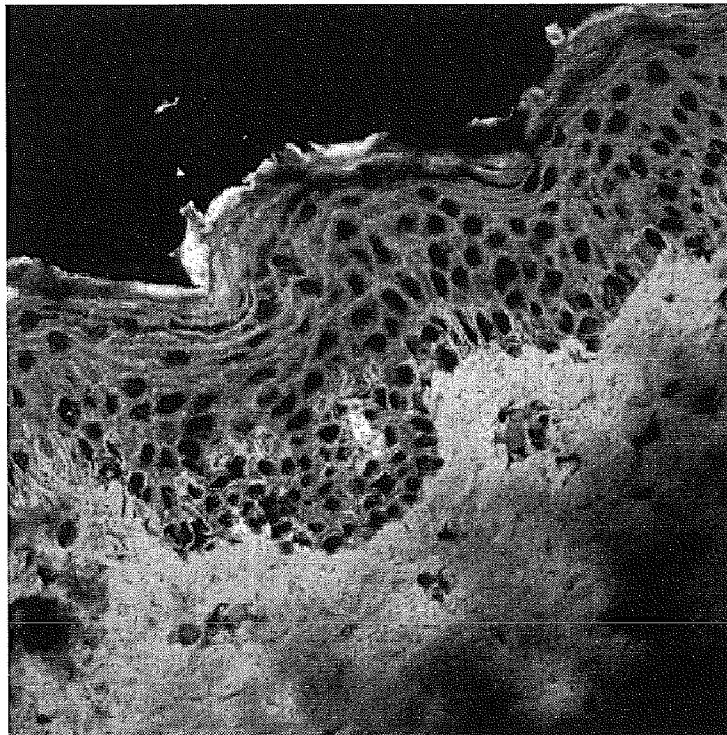
Fig. 12



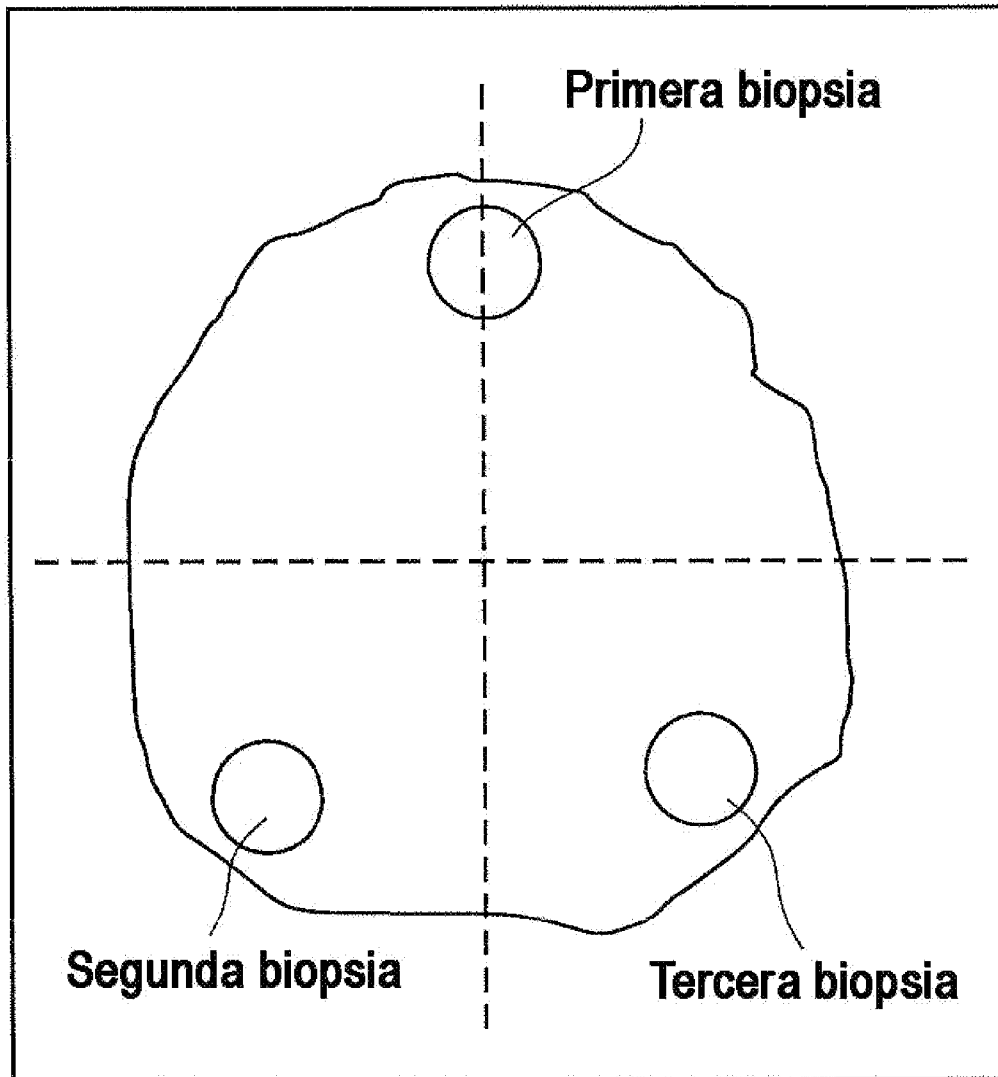
**Fig. 13A**



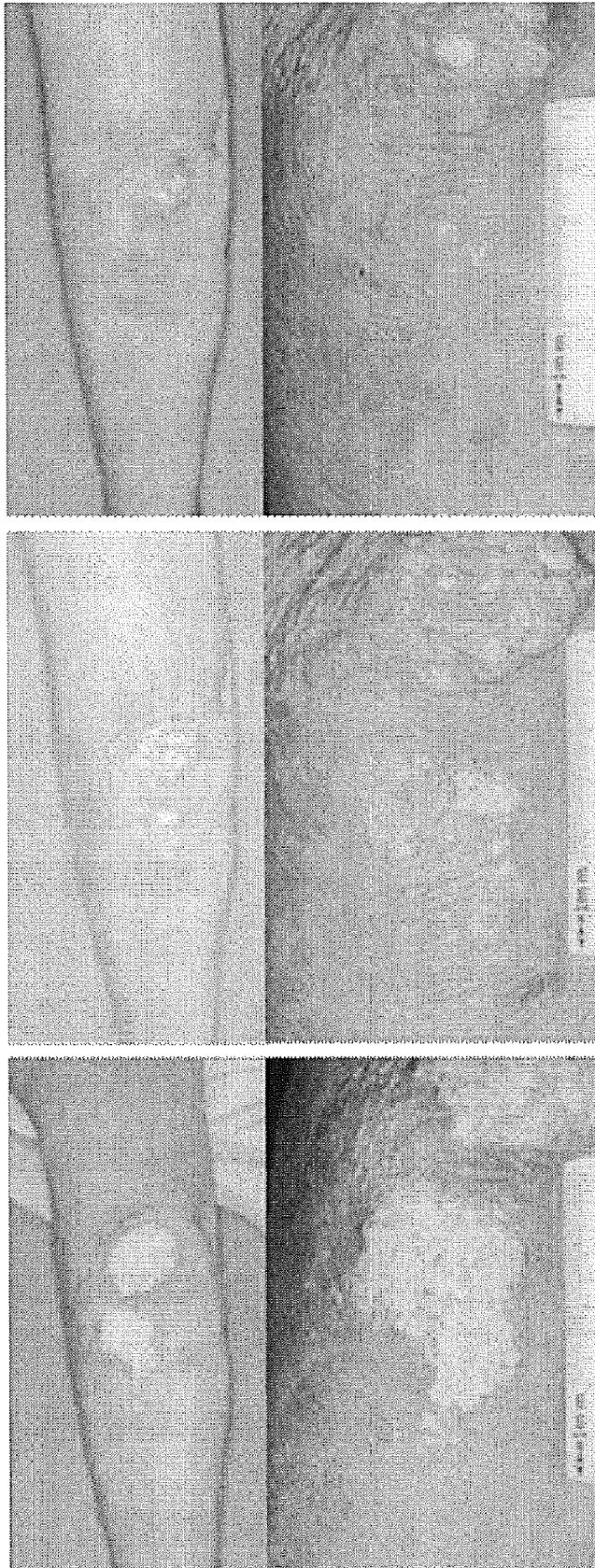
**Fig. 13B**



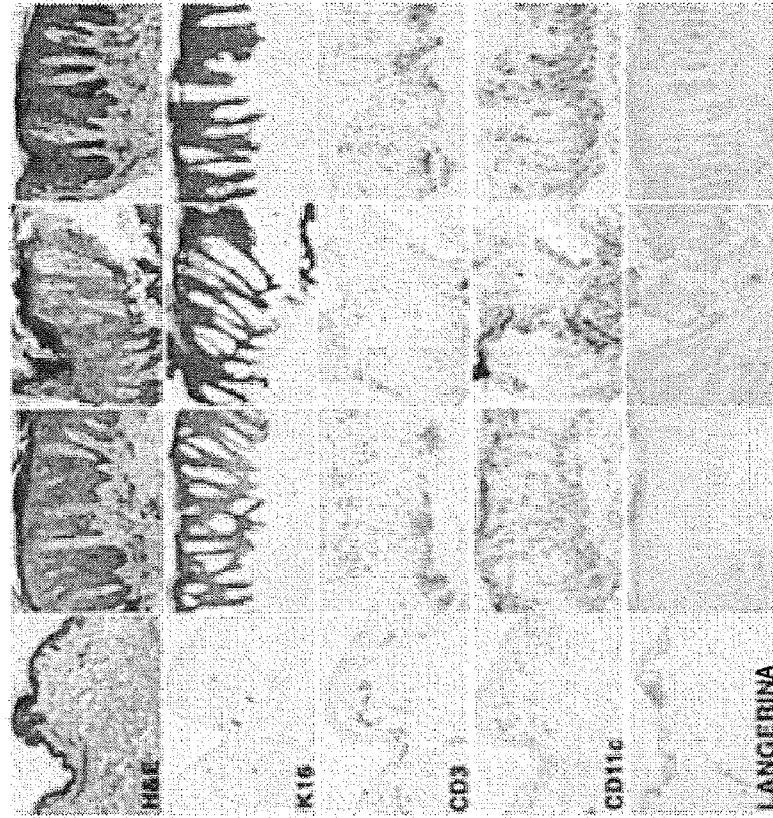
**Fig. 14**



**Fig. 15**



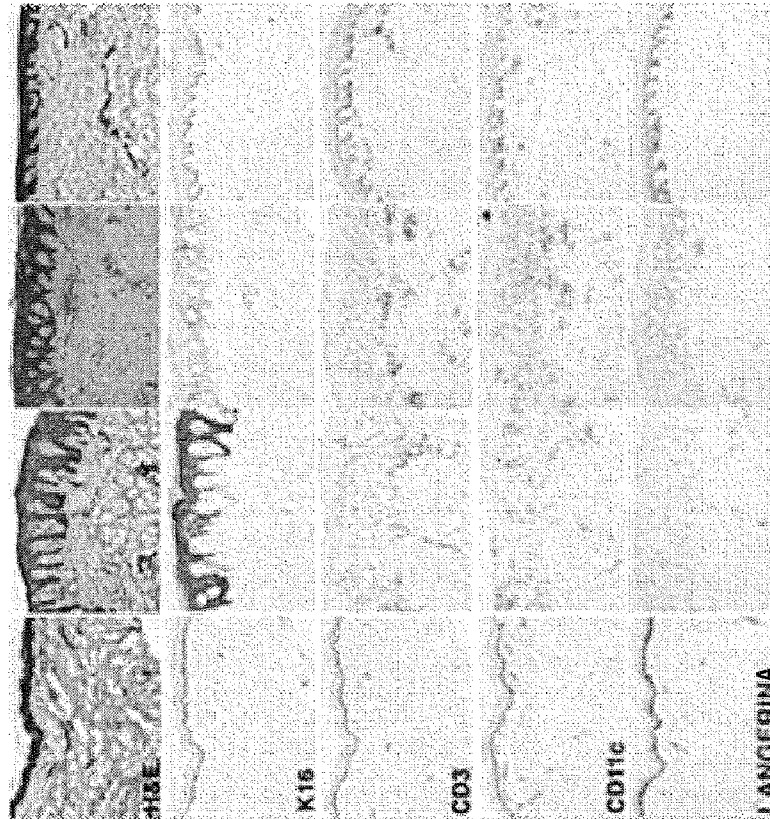
**Fig. 16B**



PI/NL PI/PL D29/PL D64/PL

NO RESPONDEDOR

**Fig. 16A**



PI/NL PI/PL D29/PL D64/PL

RESPONDEDOR

Fig. 17

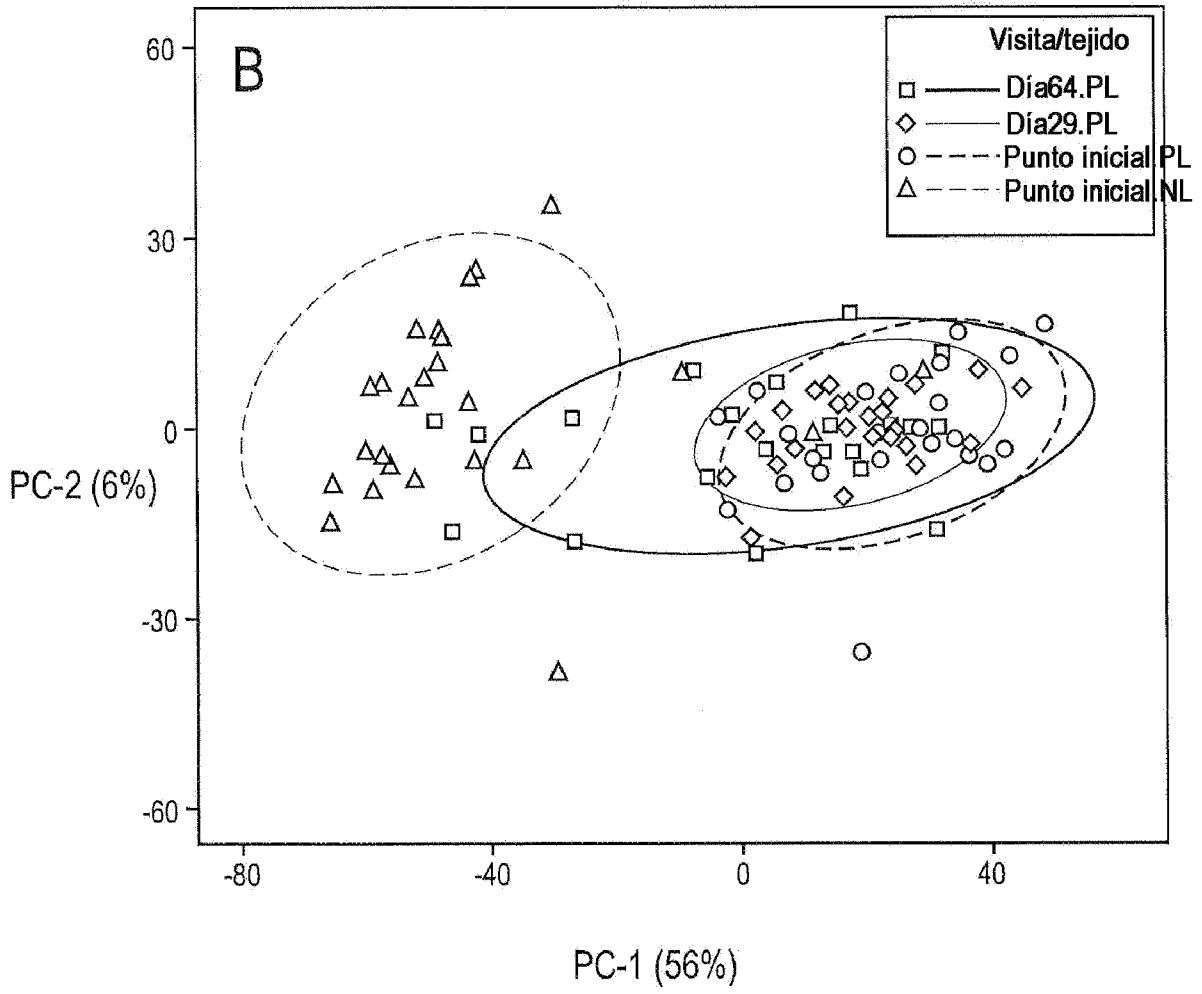
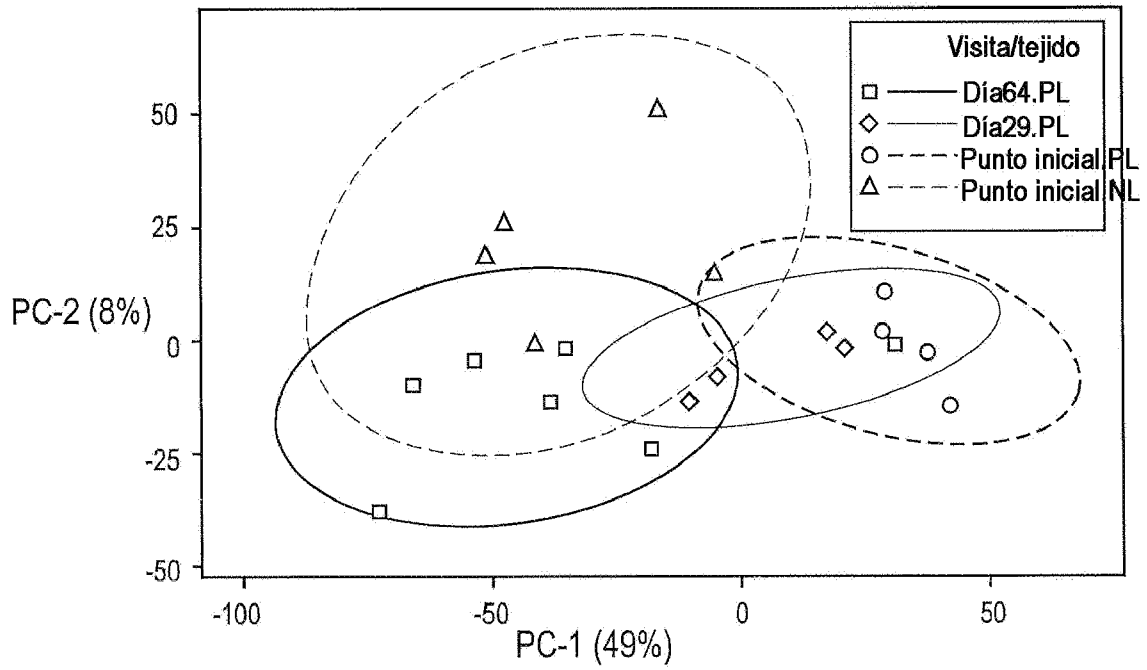
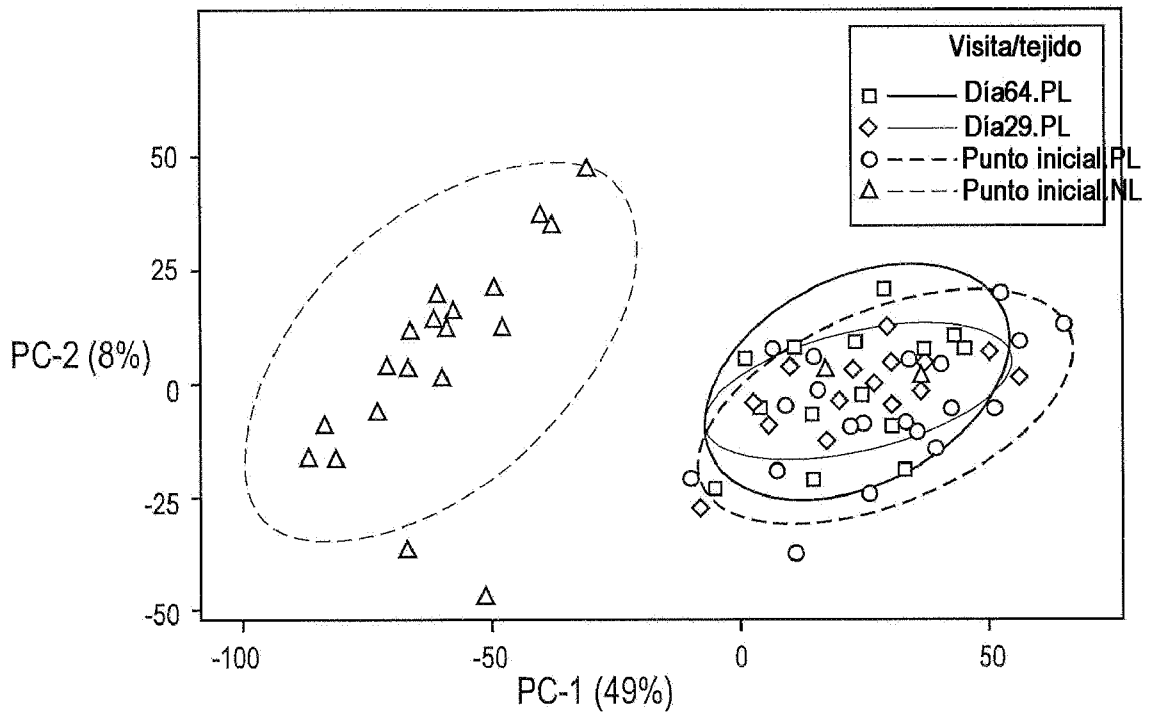


Fig. 18A



RESPONDEDORES

Fig. 18B



NO RESPONDEDORES

**Fig. 19A**

14,05	17,96	17,59	15,5	S100A7A
13,61	17,57	17,31	14,95	S100A9
14,48	17,9	17,66	15,8	S100A7
10,02	12,85	12,29	10,99	LCN2
11,66	15,61	14,66	13,03	HBD2
8,87	12,81	12,05	10,04	KRT16
4,46	9	8,21	5,25	S100A12
3,5	7,33	6,84	4,29	IL36A
4,33	6,83	6,45	4,95	CCL20
8,2	13,29	12,27	8,61	SERPINAB4
4,5	7,81	7,11	4,72	CXCL1
1,9	4,76	3,65	2,32	IL17A
1,53	3,98	3,44	2,38	IL22
9,11	10,16	10,06	9,5	STAT3
1,89	4,26	3,93	3,09	IL12p40
1,82	3,53	3,54	2,55	IL26
5,29	8,13	7,05	5,16	CXCL8
2,92	4	3,84	2,98	IFNg
2,01	5,51	4,54	1,41	IL19
4,67	5,55	5,61	4,6	CTLA4
2,9	4,44	4,41	2,92	ICOS
11,16	11,71	11,9	11,25	STAT1
5,23	5,87	5,74	5,22	IL23p19
6,67	5,37	6,33	8,9	ADIPOQ
4,59	3,56	3,73	6,15	LEP
PI/NL	PI/PL	D29/PL	D64/PL	

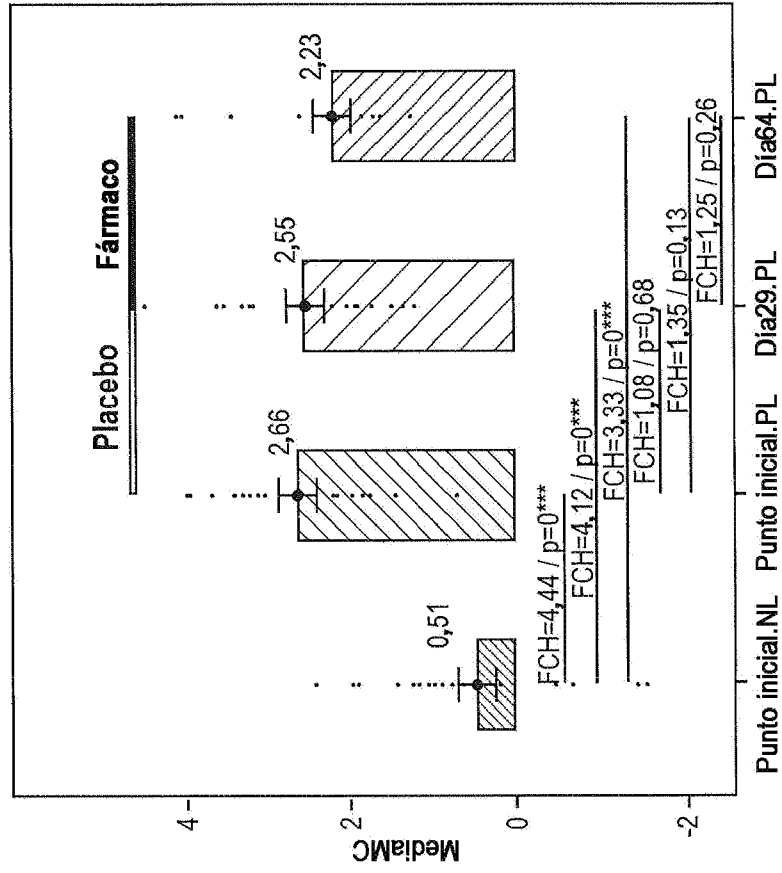
**RESPONDEDORES**

**Fig. 19B**

13,86	18,49	18,3	18,26	S100A7A
13,49	18,24	17,9	17,89	S100A9
14,4	18,22	18,12	18,03	S100A7
9,79	13,47	13,27	13,04	LCN2
11,04	15,93	15,61	15,22	HBD2
8,61	12,9	12,74	12,32	KRT16
3,74	9,42	9,06	8,85	S100A12
2,9	8,04	7,53	7,22	IL36A
3,9	7,17	6,76	6,76	CCL20
7,13	13,45	13,03	12,68	SERPINAB4
4,09	8,27	7,84	7,29	CXCL1
1,32	4,87	4,52	4,49	IL17A
0,64	4,6	4,31	4,12	IL22
9,4	10,62	10,44	10,32	STAT3
2,17	5,07	4,59	4,69	IL12p40
1,71	4,45	4,21	4,19	IL26
4,35	9,3	8,74	7,98	CXCL8
2,36	4,59	4,45	4,11	IFNg
1,42	6,1	5,78	5,87	IL19
3,94	5,95	5,74	5,4	CTLA4
2,46	4,63	4,51	4,15	ICOS
10,84	12,46	12,33	12,27	STAT1
5,21	6,44	6,11	5,88	IL23p19
7,32	5,64	5,42	5,01	ADIPOQ
4,19	2,54	2,35	1,82	LEP
PI/NL	PI/PL	D29/PL	D64/PL	

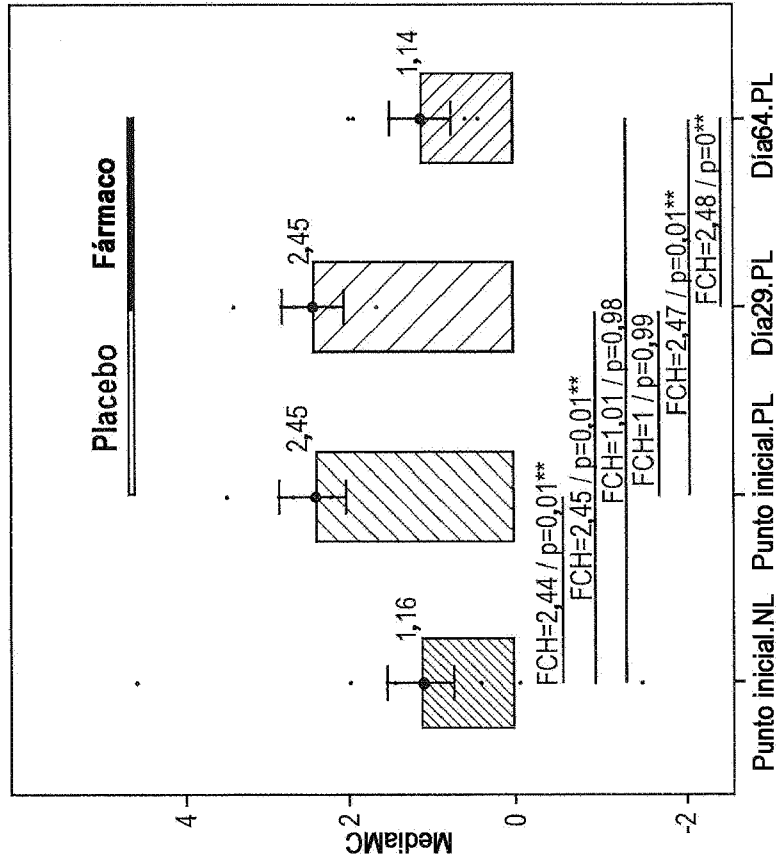
**NO RESPONDEDORES**

Fig. 20B



NO RESPONDEDORES

Fig. 20A



RESPONDEDORES

**Fig. 21**

