

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 819**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2016** **PCT/EP2016/001815**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017** **WO17088950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2016** **E 16794515 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.04.2021** **EP 3380093**

54 Título: **β -Hidroxicetonas como principios activos tópicos para la prevención o el tratamiento de fotodermatosis.**

30 Prioridad:

27.11.2015 EP 15196821

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

23.11.2021

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

CAROLA, CHRISTOPHE;
HEIDER, LILIA;
LEFORT, MARINA y
DRILLER, HANSJUERGEN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 879 819 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

β -Hidroxicetonas como principios activos tópicos para la prevención o el tratamiento de fotodermatosis

La presente invención se refiere a β -hidroxicetonas específicas de fórmula (I) para su uso en la prevención y/o el tratamiento de fotodermatosis. Las β -hidroxicetonas específicas de fórmula (I) se pueden usar como principio activo en composiciones tópicas para la prevención y/o el tratamiento no terapéutico de las fotodermatosis, en particular del prurigo actínico.

Las fotodermatosis son enfermedades de la piel que se deben a la acción de los rayos, preferentemente de los rayos UVA, los rayos UVB y/o los rayos del espectro visible, pudiendo tener estos rayos su origen en una fuente natural o en fuentes artificiales.

Además de la clásica quemadura solar, las fotodermatosis comprenden, por ejemplo, también cambios en la piel a causa de una reacción fototóxica o una reacción fotoalérgica a fármacos o, en particular, también el prurigo actínico.

El cuadro clínico del prurigo actínico también se denomina *polymorphic light eruption* o *polymorphic light dermatose* en las culturas de habla inglesa, o recibe las abreviaturas PLE, PME, PMLE o PLD. La causa es desconocida. Sin embargo, se cree que se produce una reacción alérgica retardada.

El prurigo actínico es una fotodermatosis de presentación muy habitual, y se cree que, en particular, la responsabilidad recae sobre la acción de la radiación UVA. Es probable que aproximadamente el 11-21 % de los europeos del norte estén afectados por estas manifestaciones cutáneas.

El prurigo actínico se presenta, la mayoría de las veces, en primavera o a principios de verano, tras la primera exposición a la luz solar. Al darse una exposición reiterada a los rayos del sol, la mayoría de las veces los brotes se debilitan en el transcurso del verano.

Los cambios en la piel se presentan, sobre todo, en las caras externas de la parte superior de los brazos, en el escote y también en la cara. Las manifestaciones cutáneas pueden presentar las más diversas formas (por ejemplo, enrojecimiento, vesículas, nódulos, lesiones cutáneas exudativas, engrosamiento de la piel). Sin embargo, la mayoría de las veces están limitadas a una de estas formas en una persona. Siempre existe un prurito intenso.

Para la prevención del desarrollo del prurigo actínico se recomienda evitar la exposición directa a la luz solar, en particular, en los días y a las horas de alta intensidad lumínica, así como el empleo de protectores solares que contengan en particular filtros UVA.

Se describen protectores solares adecuados, por ejemplo, en A. Fourtanier y col, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2008, 24, 164-174.

Dado el caso, tales protectores solares contienen, además de los filtros UVA, también antioxidantes, tales como, por ejemplo, la alfa-glucosilrutina, como se describe en IM Hadshiew y col, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2004, 20(4), 200-4.

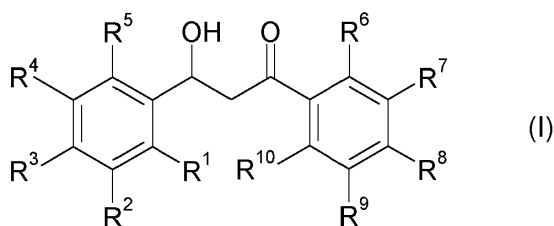
Para el tratamiento del PLE se usan con frecuencia preparaciones tópicas que contienen corticosteroides o se lleva a cabo una foto(quimio)terapia.

Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de principios activos que sean adecuados para la prevención y/o el tratamiento de las fotodermatosis, en particular del prurigo actínico.

Por lo tanto, el objetivo de la invención es poner a disposición principios activos que posibiliten una prevención y/o un tratamiento terapéuticos y/o no terapéuticos de las fotodermatosis, en particular del prurigo actínico.

Sorprendentemente, se descubrió que las β -hidroxicetonas específicas de fórmula (I) resuelven este objetivo.

Por lo tanto, un primer objeto de la invención son compuestos de fórmula (I)

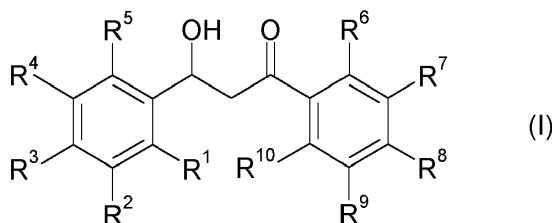


en donde

R¹ a R¹⁰ representan, en cada caso independientemente entre sí, H, un grupo alquilo C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado o un grupo dialquilamino C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado, eficaces como tal

para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico.

5 Se describe además el uso de un compuesto de fórmula (I)



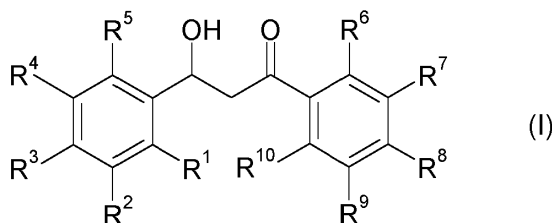
en donde

10 R¹ a R¹⁰ representan, en cada caso independientemente entre sí, H, un grupo alquilo C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado o un grupo dialquilamino C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado como principio activo en una preparación cosmética para la prevención y/o el tratamiento no terapéutico de una fotodermatosis, en particular, para la prevención y/o el tratamiento no terapéutico de prurigo actínico.

15 Los compuestos de fórmula (I), tal como se ha descrito anteriormente, se conocen, entre otros, por el documento WO 2007/121845. La descripción del documento WO 2007/121845 comprende otros compuestos que no se incluyen en la fórmula (I), tal como se ha descrito anteriormente. En general, todos los compuestos conocidos por el documento WO 2007/121845 están descritos como antioxidantes. Tal como se describe en ese documento con referencia a CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0, Stuttgart/Nueva York: Georg Thieme Verlag 1995, en el caso de los antioxidantes se trata de compuestos que inhiben o evitan los cambios indeseados en las sustancias que se han de proteger, que se deben a la acción del oxígeno y procesos oxidativos similares. Por lo tanto, actúan en particular contra los radicales libres que se forman en la piel por la radiación UV. El documento WO 2007/121845 describe además que los compuestos específicos de la divulgación también pueden actuar contra una pluralidad de enfermedades de la piel, sin embargo, no describe explícitamente el cuadro clínico de la fotodermatosis o, en particular, del prurigo actínico.

En el caso de la presente invención se trata, por lo tanto, de un segundo uso médico de compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I)



25 en donde

30 R¹ a R¹⁰ representan, en cada caso independientemente entre sí, H, un grupo alquilo C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado o un grupo dialquilamino C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado no son filtros UV, es decir, no presentan absorción UV. El comportamiento de absorción se muestra, a título representativo, para el compuesto 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona en la figura 1. A las longitudes de onda de 273 nm y 215,5 nm, la absorción es solo de 0,22, es decir, el compuesto 3-(4-terc-butilfenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona no absorbe en el intervalo de UVA (UVA, 320-400 nm).

35 Se sabe además que los compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente o como se describe más adelante como preferente, también actúan con un efecto de fotoestabilización sobre los respectivos derivados correspondientes de dicetona. La acción de la luz solar desencadena la transformación de los compuestos de fórmula (I) en sus derivados de dicetona, que entonces son capaces de actuar como agentes absorbentes de UVA. En las formulaciones de protección solar, esto posibilita proporcionar de esta manera, de forma dirigida, los correspondientes agentes absorbentes de UVA a partir de compuestos de fórmula (I) tras la exposición a la luz solar. Sin embargo, esta fotoconversión se debe acelerar si se ha de generar una proporción significativa de filtro UVA. Así lo demuestran las solicitudes publicadas de patente WO 2011/141111 y DE 102012016960 A1. De forma representativa de los compuestos de fórmula (I), en la parte de realización se demuestra la eficacia de 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-propan-1-ona *in vivo*, ascendiendo, en las condiciones seleccionadas del estudio, el porcentaje de filtro UVA generado por descomposición de 3-(4-terc-butil-fenil)-

3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-propan-1-ona bajo la acción de la luz UV tan solo al 0,1 % en peso. Tal porcentaje de un filtro UVA no proporciona una protección UVA eficaz y, por lo tanto, no puede ser responsable de los resultados positivos del estudio *in vivo* ni de la eficacia contra la formación de una fotodermatosis, en particular de un prurigo actínico.

5 Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) evitan la aparición del cuadro clínico de una fotodermatosis, en particular del prurigo actínico. Por consiguiente, el segundo uso medicinal o el segundo uso no medicinal de los compuestos de fórmula (I) es preferentemente una prevención de fotodermatosis, de forma particularmente preferente una prevención de prurigo actínico.

10 Además, es incluso ventajoso que los compuestos de fórmula (I) eficaces como tal, tal y como se han descrito anteriormente y se describen preferentemente a continuación, se puedan transformar en un filtro UVA después de la descomposición por la acción de la luz solar y, de este modo, incluso después de su propia descomposición por la exposición a la luz solar, continúan siendo de ayuda en la prevención de la fotodermatosis.

15 Se cree, además, que los compuestos de fórmula (I), tal y como se han descrito anteriormente o se describen preferentemente a continuación, presentan actividad antiinflamatoria. Los compuestos de fórmula (I), en particular 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, inhiben/inhíbe la activación del factor de transcripción NF- κ B, el cual es un regulador clave en la expresión de muchos genes que están implicados en una inflamación, como se describe en Baeuerle, Cell. 1998, 95(6):729-31.

Tal y como se ha descrito anteriormente, los sustituyentes R^1 a R^{10} pueden representar, en cada caso independientemente entre sí, H, un grupo alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado, un grupo alcoxi C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado o un grupo dialquilamino C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificado.

20 Los grupos alquilo de cadena lineal o ramificados con de 1 a 4, 1 a 8, 1 a 12 o 1 a 20 átomos de C se corresponden con la fórmula C_pH_{2p+1} con $p = 1, 2, 3$ o 4 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ u 8 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11$ o 12 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19$ o 20 , por ejemplo, metilo, etilo, i-propilo, propilo, butilo, i-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o eicosilo.

25 Si no se especifica un grupo alquilo con mayor detalle, se trata de un grupo alquilo de cadena lineal.

Los grupos alcoxi de cadena lineal o ramificados con de 1 a 4, 1 a 8, 1 a 12 o 1 a 20 átomos de C se corresponden con la fórmula OC_pH_{2p+1} con $p = 1, 2, 3$ o 4 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ u 8 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11$ o 12 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19$ o 20 , por ejemplo, metoxi, etoxi, i-propiloxi, propiloxi, butiloxi, i-butiloxi o terc-butiloxi, pentiloxi, 1-, 2- o 3-metilbutiloxi, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropiloxi, 1-etilpropiloxi o hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi, dodeciloxi, trideciloxi, tetradeciloxi, pentadeciloxi, hexadeciloxi, heptadeciloxi, octadeciloxi, nonadeciloxi o eicosiloxi. Los grupos alcoxi de cadena lineal o ramificados con de 1 a 4, 1 a 8, 1 a 12 o 1 a 20 átomos de C se corresponden con la fórmula OC_pH_{2p+1} con $p = 1, 2, 3$ o 4 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ u 8 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11$ o 12 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19$ o 20 , por ejemplo, metoxi, etoxi, i-propiloxi, propiloxi, butiloxi, i-butiloxi o terc-butiloxi, pentiloxi, 1-, 2- o 3-metilbutiloxi, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropiloxi, 1-etilpropiloxi o hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi, dodeciloxi, trideciloxi, tetradeciloxi, pentadeciloxi, hexadeciloxi, heptadeciloxi, octadeciloxi, nonadeciloxi o eicosiloxi.

40 Los grupos dialquilamino de cadena lineal o ramificados con de 1 a 4, 1 a 8, 1 a 12 o 1 a 20 átomos de C se corresponden con la fórmula $N(C_pH_{2p+1})_2$ con p en cada caso independientemente entre sí $1, 2, 3$ o 4 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ u 8 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11$ o 12 , o $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19$ o 20 , por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, di(i-propil)amino, metilpropilamino, etilpropilamino, dipropilamino, metilbutilamino, etilbutilamino, propilbutilamino, dibutilamino, di(i-butil)amino o di(terc-butil)amino, dipentilamino, di(1-, 2- o 3-metil)butilamino, di(1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropil)amino, di(1-etilpropil)amino o dihexilamino, diheptilamino, dioctilamino, dinonilamino, didecilamino, diundecilamino, didodecilamino, ditridecilamino, ditetradecilamino, dipentadecilamino, dihexadecilamino, diheptadecilamino, dioctadecilamino, dinonadecilamino o dieicosilamino.

45 En los sustituyentes R^1 a R^{10} , los grupos alquilo son, en cada caso independientemente entre sí, de cadena lineal o están ramificados y tienen preferentemente de 1 a 12 átomos de C, de forma particularmente preferente de 1 a 4 átomos de C.

En los sustituyentes R^1 a R^{10} , los grupos alcoxi son, en cada caso independientemente entre sí, de cadena lineal o están ramificados y tienen preferentemente de 1 a 12 átomos de C, de forma particularmente preferente de 1 a 4 átomos de C.

50 En los sustituyentes R^1 a R^{10} , los grupos diaminoalquilo son, en cada caso independientemente entre sí, de cadena lineal o están ramificados y tienen preferentemente de 1 a 12 átomos de C, de forma particularmente preferente de 1 a 4 átomos de C.

Son compuestos preferentes de fórmula (I) los compuestos en los que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} representan H y R^3 y R^8 representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C_1 a C_{12} de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C_1 a C_{12} de cadena lineal o ramificado.

Son compuestos particularmente preferentes de fórmula (I) los compuestos en los que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ representan H y R³ y R⁸ representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado.

5 Son compuestos de fórmula (I) muy particularmente preferentes 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona o una mezcla de las mismas. De forma muy particularmente preferente se usa el compuesto 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona de acuerdo con la invención.

10 Por lo tanto, otro objeto de la invención son compuestos de fórmula (I), tal y como se han descrito anteriormente, en donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ representan H y R³ y R⁸ representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁ a C₁₂ de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁ a C₁₂ de cadena lineal o ramificado, eficaces como tal, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico.

15 Por lo tanto, otro objeto de la invención son compuestos de fórmula (I), tal y como se han descrito anteriormente, en donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ representan H y R³ y R⁸ representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado, eficaces como tal, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico.

Por lo tanto, otro objeto de la invención son los compuestos 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona o una mezcla de las mismas, eficaces como tal, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico.

20 Se describe además el uso de compuestos de fórmula (I) como principio activo en una preparación cosmética para el tratamiento no terapéutico y/o la prevención de una fotodermatosis, en particular para la prevención del prurigo actínico, en donde los sustituyentes R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ del compuesto de fórmula (I) representan H y R³ y R⁸ representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁ a C₁₂ de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁ a C₁₂ de cadena lineal o ramificado.

25 Se describe además el uso de compuestos de fórmula (I) como principio activo en una preparación cosmética para el tratamiento no terapéutico y/o la prevención de una fotodermatosis, en particular para la prevención del prurigo actínico, en donde los sustituyentes R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ del compuesto de fórmula (I) representan H y R³ y R⁸ representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado.

30 Se describe además el uso de los compuestos 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona o una mezcla de las mismas como principio(s) activo(s) en una preparación cosmética para el tratamiento no terapéutico y/o la prevención de una fotodermatosis, en particular para la prevención de un prurigo actínico.

35 Se describe además un procedimiento no terapéutico para la prevención de fotodermatosis, aplicándose sobre la piel una preparación cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I), tal y como se ha descrito anteriormente o se describe como preferente.

Se describe además un procedimiento no terapéutico para la prevención del prurigo actínico, aplicándose sobre la piel una preparación cosmética que contiene 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona o una mezcla de las mismas.

40 El tipo de preparación cosmética o farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I), tal y como se ha descrito anteriormente o se describe preferentemente, en este sentido no está limitado.

Se conocen preparaciones adecuadas, por ejemplo, por los documentos WO 2007/121845, WO 2011/141111 y DE 102012016960 A1.

45 Los compuestos de fórmula (I), tal y como se han descrito anteriormente o se describen preferentemente, se incorporan en el segundo uso no médico o en el segundo uso médico preferentemente en una cantidad del 1 al 10 % en peso, preferentemente del 2 - 5 % en peso, a las preparaciones correspondientes. No se reivindica un segundo uso no médico y, en consecuencia, no está de acuerdo con la invención.

Una combinación de los compuestos de fórmula (I), tal y como se han descrito anteriormente o se describen como preferentes, con otros principios activos que también actúan en la prevención o en el tratamiento de las fotodermatosis, preferentemente del prurigo actínico, es ventajosa.

50 Los principios activos particularmente adecuados para la combinación son, por ejemplo, 1-(4-metoxifenil)-3-(4-terc-butilfenil)-1,3-propandiona (Eusolex® 9020 (empresa Merck)), Escamule (Mexoryl® SX (de la empresa Chimex), filtros de banda ancha, tales como dióxidos de titanio no recubiertos o recubiertos, óxidos de zinc o filtros de partículas, tales como Tinosorb® S, Tinosorb® M o Tris-Bifenil-Triazina (TBPT), distribuidos por la empresa BASF, dado el caso en combinación

con antioxidantes adecuados, tales como, por ejemplo, α -glucosilrutina, isoquercetina o bis-(2-etilhexil)éster de ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzil)-malónico (RonaCare® AP (empresa Merck)).

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención.

Ejemplos:

- 5 El compuesto 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona (abreviado como compuesto A) se prepara de forma análoga a la descripción del documento DE 102010055084 A1, ejemplo 1.

En el estudio *in vivo* que se describe a continuación se usa la siguiente emulsión O/W:

Ingredientes	INCI	[% en peso]	[g]
A			
Compuesto A	Metoxi-Monobenzoilmetano	2,0	20,0
Montanov 202	Alcohol Araquidílico, Alcohol Behenílico	3,0	30,0
Lanol 99	Isononanoato de Isononilo	2,0	20,0
Miglyol 812N	Triglicérido Caprílico/Cáprico	2,0	20,0
Cetiol CC	Carbonato de Dicaprililo	3,0	30,0
Cocoate BG	Cocoato de butilenglicol	2,0	20,0
B			
Agua, desmin.	Aqua (agua)	76,7	767,0
1,2-Propanodiol	Propilenglicol	6,0	60,0
Phospholipon 90 G	Fosfatidilcolina	0,3	3,0
C			
Simulgel NS	acrilato de hidroxietilo/sodio, escualano, polisorbato 60, copolímero de acriloldimetiltaurato	2,β	20,0
E pH 5,9			
Euxyl PE9010	Fenoxietanol, Etilhexilglicerina	1,0	10,0
Ácido cítrico	Aqua (agua) Ácido cítrico	1 gota	

- 10 Se lleva a cabo un estudio comparativo con control positivo en 6 sujetos sometidos a estudio con síndrome de PLE conocido. El estudio se llevó a cabo en Alemania en abril durante un periodo de tiempo de 5 días. El control positivo fue la piel irradiada no tratada. Se irradió con un 100 % de luz UVA, a una dosis suberitematosa que se determinó individualmente. La preparación se aplicó diariamente en la mitad del escote (2 mg/cm²).

Las mediciones se realizaron dos veces al día, 10 min después de la aplicación de la preparación y directamente después de la irradiación.

- 15 En las condiciones del estudio *in vivo* se puede descartar que se produzca una conversión del compuesto A para dar el filtro UVA avobenzona en una cantidad que pueda ejercer una influencia en las manifestaciones cutáneas de los sujetos sometidos a estudio.

- 20 De hecho, cuando una solución al 2 % del compuesto A en Cosmacol® ELI (lactato de alquilo C12-13) se irradia con luz UVA/UVB (20/1) a una dosis de 5 MED (correspondiente a 250 kJ/m²), se produce un 0,1 % de avobenzona por conversión.

En las condiciones del experimento *in vivo* se irradia una dosis de UVA de 20 J/cm² (correspondiente a 200 kJ/m²), es decir, en estas condiciones se formará incluso menos del 0,1 % de avobenzona por conversión.

La tabla 1 muestra las reacciones cutáneas con irradiación UVA en la piel no tratada:

Día	Irradiación	Sujeto sometido a estudio					
		1	2	3	4	5	6

1	antes	0	0	0	0	0	0
	después	0	0	0	0	0	0
2	antes	0	±	±	0	0	0
	después	prurito	±	±	0	0	0
3	antes	±	±	±	±	0	±
	después	±	±	±	±	0	+
4	antes	±	±	±	±	0	+
	después	+	+	±	+	+	+
5	antes	+	+	+	+	+	+
	después	+	+	+	+	+	+

La tabla 2 muestra las reacciones cutáneas con irradiación UVA en la piel tratada:

Día	Irradiación	Sujeto sometido a estudio					
		1	2	3	4	5	6
1	antes	0	0	0	0	0	0
	después	0	0	0	0	0	0
2	antes	0	0	0	0	0	0
	después	0	0	0	0	0	0
3	antes	0	0	0	0	0	±
	después	0	0	0	0	0	±
4	antes	±	0	0	0	0	±
	después	±	0	0	0	0	±
5	antes	±	0	0	0	0	±
	después	±	0	0	0	0	±

0 significa que no hay reacción

± significa reacción débil

+

++ significa reacción intensa

+++ significa reacción muy intensa

Resultados:

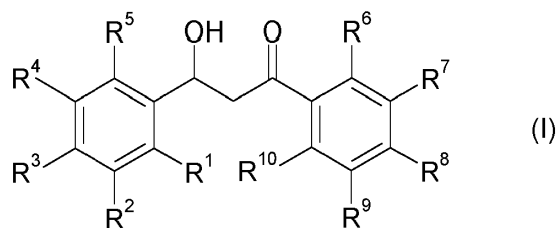
- 5 En todos los sujetos sometidos a estudio se produjeron manifestaciones cutáneas en la piel no tratada, que tienen el cuadro clínico del prurigo actínico. En 4 sujetos sometidos a estudio no se observó prurigo actínico en la piel tratada. Solo en 2 sujetos sometidos a estudio se observó una reacción débil. Por lo tanto, los resultados demuestran que el compuesto A como tal, en caso de irradiación suprime o reduce significativamente las manifestaciones cutáneas del prurigo actínico.

Relación de las figuras

- 10 La figura 1 muestra el espectro de absorción del compuesto 3-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I),



en donde

- 5 R¹ a R¹⁰ representan, en cada caso independientemente entre sí, H, un grupo alquilo C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado o un grupo dialquilamino C₁ a C₂₀ de cadena lineal o ramificado, eficaces como tal, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico.
- 10 2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, eficaces como tal, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico, en donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ representan H y R³ y R⁸ representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁ a C₁₂ de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁ a C₁₂ de cadena lineal o ramificado.
- 15 3. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, eficaces como tal, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico, en donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y R¹⁰ representan H y R³ y R⁸ representan, en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁ a C₄ de cadena lineal o ramificado.
4. 3-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, 1-(4-terc-butil-fenil)-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona o una mezcla de las mismas, eficaces como tales, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico.
- 20 5. 3-(4-terc-Butil-fenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona, eficaz como tal, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del prurigo actínico.

Fig. 1