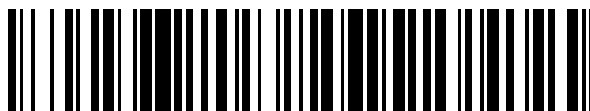


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 130**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06761527 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 1930002**

54 Título: **Uso de compuestos de éster del ácido hidroxibenzoico para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de infección por VPH**

30 Prioridad:

02.08.2005 CN 200510012287

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

20.04.2016

73 Titular/es:

**SHENGHUA (GUANGZHOU) PHARMACEUTICAL
SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD (100.0%)
F/22 NorthTower, Huasheng Plaza No.102 Xianlie
Zhong Road, Guangzhou
Guangdong 510070, CN**

72 Inventor/es:

QIN, WEIHUA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 567 130 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

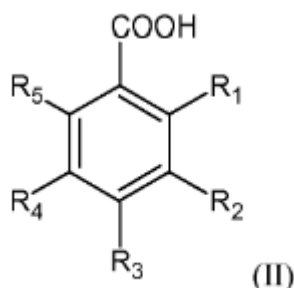
Uso de compuestos de éster del ácido hidroxibenzoico para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de infección por VPH

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al uso de ésteres de ácido hidroxibenzoico para la fabricación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de la infección por virus. En particular, la invención se refiere al uso de ésteres de ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de una infección por el VPH humano o animal, condiloma acuminado inducido por VPH, erosión del cuello del útero en pacientes positivos para VPH, cervicitis crónica en pacientes positivos para el VPH, o para ayudar en el tratamiento del cáncer de cuello del útero.

Antecedentes de la técnica

- 15 Entre los ésteres de ácido hidroxibenzoico y sus análogos, los ésteres de ácido p-hidroxibenzoico se han usado a menudo como conservantes de alimentos y fármacos. El éster de ácido gálico ("éster del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico") puede inhibir la síntesis del tromboxano A₂ (TXA₂). Este tiene un efecto más fuerte y rápido frente a la agregación plaquetaria que la aspirina (ASP) y se ha utilizado en solución para inyección. El ácido gálico ha demostrado inhibir la replicación del virus de la hepatitis B (véase Journals of Guangzhou Liberation Army High Specialized School, 1998, 26(2): 5-7). Hasta ahora, no ha habido ningún informe de utilización de los ésteres de ácido hidroxibenzoico y sus análogos, incluyendo los ésteres del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico para tratar la infección vírica en seres humanos, por ejemplo, la hepatitis B o la infección el virus de las mucosas cutáneas.
- 20 La patente china n.º CN 1411339A y la patente de Estados Unidos n.º 6.294.186 desvelan una composición antimicrobiana. La composición incluye una cantidad segura y eficaz de análogos de ácido benzoico, que tienen la siguiente estructura (II):



- 25 En la que, R₁, R₂, R₄ y R₅ eran independientemente H, OH, F, I, Br, Cl, SH, NH₂, CN, alquilo, alcoxi, NR₂, OR, NO₂, COR, CONR₂, CO₂R o SO₃R, en el que R era independientemente H, alquilo o alcoxi; R₃ era independientemente H, OH, F, I, Br, Cl, SH, CN, alquilo, alcoxi, OR, NO₂, COR, CONR₂, CO₂R o SO₃R, en el que R era independientemente H, alquilo o alcoxi. Las referencias de patentes anteriormente mencionadas apuntan también a la realización más preferida como ácido salicílico ("ácido 2-hidroxibenzoico"), ácido benzoico o sus combinaciones; limitan también el intervalo de pH en el que estos compuestos podrían utilizarse para 1-7.

- 30 La patente internacional n.º WO 96/24367 desvela una composición farmacéutica que comprende galato de propilo como agente antivírico para el tratamiento de la infección por el virus del herpes simple (VHS-1).

La patente japonesa JP 09 059151 desvela una composición que comprende galato tal como galato de metilo, en el tratamiento del VIH.

- 35 La patente alemana DE 195 14 694 desvela una composición que comprende ésteres de ácido 4-hidroxibenzoico para el tratamiento y la prevención de infecciones víricas tales como la hepatitis B y el herpes simple.

La patente japonesa JP 62 132824 desvela una composición que comprende galato de etilo para el tratamiento de la hepatitis.

Kane C-J y col. desvela la actividad antivírica del galato de metilo frente al virus del herpes.

- 40 Aunque los virus son los microorganismos patógenos más pequeños conocidos, son los que se diseminan más ampliamente. Actualmente, casi tres cuartas partes de las enfermedades contagiosas en el mundo están producidas por virus. En el diagnóstico clínico, muchas enfermedades están relacionadas con la infección vírica.

El condiloma acuminado, denominadas también verrugas genitales o verrugas venéreas, es un crecimiento benigno de la mucosa de la piel inducido por el virus del papiloma humano (VPH). Es un caso de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes, y está estrechamente relacionado con la inflamación y el cáncer de los órganos genitales. Actualmente, la podofilotoxina es uno de los fármacos para tratar verrugas genitales. Su ventaja es un tiempo de tratamiento corto y la desventaja es la irritación de la piel y efectos secundarios graves, incluyendo dolor, edema, erosión y así sucesivamente. El gel del interferón recombinante α -2 β se reconoce como un fármaco externo eficaz para tratar las verrugas genitales.

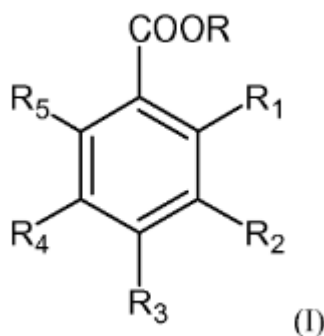
Las recientes investigaciones han indicado que un 29,3 % de las pacientes con erosión cervical se han evaluado como positivas para el VPH mientras que la tasa positiva entre la población normal es solamente del 11,1 % (Fuqiang Chen, Tumor Prevention Magazine, 2001, 8(4) 342-344; Chenkang Xu, Journal of Zhongshan Medical University, 1998, 19 (3): 223-226). También se ha notificado que el VPH 16 y el VPH 18 de alto riesgo se expresan en aproximadamente un 69 % de los pacientes con cervicitis crónica; y que estos subtipos se detectaron a tasas crecientes a medida que aumentó el grado de la erosión cervical (Ahn ws y col., J Cell Biochem Suppl, 1997; 28-29: 133-139). La diferencia en las tasas de detección del VPH 16 y el VPH 18 entre la erosión granular o papilar y el cuello del útero normal fue significativa. La tasa positiva del VPH 16 y el VPH 18 en el cáncer de cuello de útero sería tan elevada como del 83,33 % cuando se detecta mediante la PCR. El ADN del VPH de alto riesgo se integraría en los cromosomas de las células hospedadoras y a continuación produce las proteínas tumorales E6 y E7. Las E6 y E7 inhibirían respectivamente los genes anticancerosos p53 y Rb. Como resultado, las células perderían el control de p53 y Rb. Esto produciría que las células en estado estacionario crecieran crecer activamente y se convirtieran en cancerosas. Si el VPH 16 permanece en las células, los cambios patológicos en el cuello del útero se podrían convertir en cáncer. A diferencia de la infección en las partes pudendas, la infección por el VPH en el cuello del útero implica principalmente el VPH 16/18 y normalmente no produce verrugas. Existirá como infección latente durante largo tiempo e inducirá hiperplasia atípica en primer lugar y se volverá cancerosa cuando se añadan otros factores.

Así, las personas están siempre investigando y desarrollando nuevos fármacos para prevenir y tratar la infección por VPH, condiloma acuminado inducido por VPH, erosión del cuello del útero en pacientes positivos para VPH, cervicitis crónica en pacientes positivos para el VPH o para ayudar al tratamiento del cáncer de cuello de útero.

Descripción de la invención

El principal objetivo de la presente invención es proporcionar el uso de ésteres de ácido hidroxibenzoico para la fabricación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de la infección por VPH y las enfermedades relacionadas en el ser humano y animales.

La presente invención proporciona ésteres de ácido hidroxibenzoico ilustrados por la siguiente Formula general (I):



En la que, R es alquilo C₁₋₁₁; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ son de forma independiente OH o H, y al menos dos de los cuales son OH.

Preferentemente, R es alquilo C₁₋₈, es decir, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇; el número de átomos de carbono más preferido es 1-3, es decir, CH₃, C₂H₅ y C₃H₇.

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ juntos contienen dos o más grupos OH, y contienen preferentemente además tres o más grupos OH.

En algunas realizaciones preferidas, los ésteres del ácido hidroxibenzoico de Fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos: éster del ácido 2,4-dihidroxibenzoico; éster del ácido 3,4-dihidroxibenzoico; éster del ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico; éster del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico o éster del ácido 3,4,6-trihidroxibenzoico. En una realización preferida, los compuestos de la invención incluyen el éster del ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, éster del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y éster del ácido 3,4,6-trihidroxibenzoico. En una realización más preferida, los compuestos de la invención incluyen el éster de ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.

Los compuestos de la presente invención y/o las composiciones que contienen dichos compuestos como principios activos pueden usarse para fabricar medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con virus en seres humanos y animales, en particular para la prevención y el tratamiento de la infección por VPH y las enfermedades relacionadas, es decir, condiloma acuminado inducido por VPH, erosión del cuello del útero en

5 pacientes positivos para VPH, cervicitis crónica en pacientes positivos para el VPH, o para ayudar en el tratamiento del cáncer de cuello del útero.

Como fármacos terapéuticos, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones que contienen una cantidad eficaz de dichos compuestos como principios activos son los componentes principales de los productos para prevenir y tratar la infección por virus en el organismo y la piel de seres humanos. No se usan solamente como

10 ingredientes adyuvantes tales como conservantes, antioxidantes y así sucesivamente. Si el efecto antivírico de un producto disminuye a medida que lo hace la concentración de los compuestos y/o composiciones que contienen dichos compuestos como principios activos, deberán de hacerse actuar como el principio activo para la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con los virus de la mucosa de la piel. La cantidad eficaz anteriormente mencionada significa la dosis a la cual dichos compuestos o composiciones pueden eliminar o

15 prevenir eficazmente la infección vírica.

La mayoría de los compuestos de la presente invención son compuestos conocidos. Algunos de ellos se han usado para preparar aditivos alimentarios, algunos son adyuvantes farmacéuticos y algunos son compuestos intermedios farmacéuticos que se pueden adquirir en el mercado, extraerse de plantas naturales o prepararse mediante procedimientos conocidos.

20 Los compuestos de la presente invención y/o las composiciones que contienen dichos compuestos, junto con diversos adyuvantes para la inyección o formulaciones orales, pueden prepararse en forma de polvo, solución, comprimidos, cápsulas, gránulos, líquida, u otras preparaciones farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención y/o las composiciones que contienen dichos compuestos, junto con diversos adyuvantes para las formulaciones de la mucosa de la piel, pueden prepararse en diversas preparaciones, tales como pomadas, geles, líquidos de lavado, comprimidos, supositorios, diafragmas, pulverizaciones u otras

25 formulaciones farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención y/o las composiciones que contienen dichos compuestos pueden utilizarse para preparar productos antivíricos para higiene personal. Los productos para higiene personal incluyen, pero no de forma limitativa, soluciones para esterilización, jabones de manos, desinfectantes de manos, limpiadores corporales, geles de limpieza corporal, jabones para el lavado corporal, toallitas para el cuidado personal, toallas faciales, pulverizadores nasales.

30

Se puede utilizar un único compuesto o una combinación de más de un compuesto de la presente invención para la fabricación de medicamentos de la presente invención. El compuesto o compuestos se pueden combinar con diferentes transportadores farmacéuticamente aceptables para facilitar la formación de una formulación farmacéuticamente aceptable. Estos transportadores incluyen, pero no se limitan a almidón, dextrina, Tween-80, carbómero, celulosa, carboximetilcelulosa alginato de sodio, glicerina, propanodiol, polietilenglicol, laurocapram, isopropanol, trolamina y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

35

Además, aunque un único compuesto o combinación de los compuestos son principios activos, los principios activos pueden añadirse en soluciones de esterilización, jabones de manos, desinfectantes de manos, limpiadores corporales, geles de limpieza corporal, jabones para el lavado corporal, toallitas para el cuidado personal, toallas faciales o pulverizadores nasales para destruir virus sobre la piel.

40

Las formulaciones y productos para el cuidado personal de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos en este campo.

Los compuestos y/o composiciones que contienen dichos compuestos pueden destruir o prevenir eficazmente los virus VPH 6/11, 16/18, se pueden usar para fabricar medicamentos para el tratamiento de la infección por el virus VPH, para tratar condiloma acuminado, vaginitis, cervicitis, la erosión del cuello del útero y en el tratamiento del cáncer del cuello del útero. La presente invención utiliza PCR fluorescente cuantitativa en tiempo real para detectar la cantidad de VPH en la muestra para seleccionar los compuestos y sus efectos de tratamiento. Se ha notificado este procedimiento en varias publicaciones (Youling, Cai, Prevention of Chinese venereal disease and cancer, 2002, 8:2, 108; Yuansheng, Wu, Ruiqiang, Qu, Practical Chinese and western medicine clinics, 2003, 3: 2, 1).

45

Algunos de los compuestos de la presente invención son aditivos alimentarios que no son tóxicos en su intervalo de dosificación. El ensayo clínico de pacientes infectados por VPH o el VHS ha mostrado que los ésteres del ácido hidroxibenzoico y sus análogos tienen mejores efectos curativos sobre la infección vírica que el ácido hidroxibenzoico y sus análogos.

55 Los ésteres del ácido hidroxibenzoico son más estables que los ácidos hidroxibenzoicos. Los experimentos han mostrado que el galato de propilo fue más estable que el ácido gálico, especialmente cuando está en una condición débilmente alcalina del cuerpo humano (pH 7,4) o en la condición alcalina intestinal (pH 8,6). La solución del ácido

hidroxibenzoico cambió de incolora a amarilla en un periodo de tiempo más corto que el éster del ácido hidroxibenzoico en condiciones de pH 6,8-8,6, como se muestra mediante espectrometría.

- 5 Mientras tanto, la actividad antivírica de un éster del ácido hidroxibenzoico es mayor que la de su ácido correspondiente. Por ejemplo, la actividad antivírica del galato de propilo es aproximadamente una vez mayor que la del ácido gálico. Los datos que se muestran en los ejemplos de esta solicitud demuestran que los ésteres del ácido hidroxibenzoico no tienen efecto como profármacos de los ácidos hidroxibenzoicos. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden prepararse como fármacos antivíricos o productos para el cuidado personal con las ventajas de la calidad controlada y efectos curativos notables.

Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y no se deben tomar como limitantes del alcance de la invención.

Los materiales (>99 % del contenido) utilizados en la presente invención y sus proveedores son los siguientes:

Materiales	Proveedores
ácido p-hidroxibenzoico	Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.
p-Hidroxibenzoato de etilo	GuangZhou Gases Factory Co., Ltd.
ácido 2,3-dihidroxibenzoico	Taizhou Zhongda Chemical Co., Ltd.
2,3-Dihidroxibenzoato de metilo	Taizhou Zhongda Chemical Co., Ltd.
ácido 2,4-dihidroxibenzoico	Taizhou Zhongda Chemical Co., Ltd.
2,4-Dihidroxibenzoato de metilo	Taizhou Zhongda Chemical Co., Ltd.
ácido 3,4-dihidroxibenzoico	Taizhou Zhongda Chemical Co., Ltd.
3,4-Dihidroxibenzoato de metilo	Taizhou Zhongda Chemical Co., Ltd.
ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico	Nanjing Longyuan Natural Polyphenol Synthesis Factory
Ácido gálico	Zhejiang Ouhai Chemical Reagent Co. Ltd.
Galato de propilo	Lianyangang Hongqi Chemical Plant
Galato de etilo	Nanjing Longyuan Natural Polyphenol Synthesis Factory
Galato de metilo	Nanjing Longyuan Natural Polyphenol Synthesis Factory
Galato de octilo	Nanjing Longyuan Natural Polyphenol Synthesis Factory
Galato de dodecilo	Nanjing Longyuan Natural Polyphenol Synthesis Factory
Gel de interferón α -2 β recombinante	SIU-FUNG USTC Pharmaceutical Co., Ltd.
Ácido poliinosínico	Guangdong Kaiping Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd.

Ejemplo 1. Preparación de la microemulsión anti-VPH

- 15 Se mezclaron entre sí 20 ml de 1,2-propilenglicol, 15 ml de Tween-80 y 5 ml de azona, se añadió una cantidad adecuada de agua destilada estéril para obtener 100 ml de solución para uso externo. 10 g de cada uno de ácido benzoico, ácido salicílico, una combinación de ácido benzoico y ácido salicílico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, p-hidroxibenzoato de etilo, 3,4-dihidroxibenzoato de metilo, ácido gálico, galato de dodecilo, galato de octilo, galato de propilo, galato de etilo,
- 20 galato de metilo, 2,4-dihidroxibenzoato de metilo se añadieron a 50 ml de la solución para uso externo, respectivamente. El valor del pH de la solución se ajustó a 5,5. A continuación se añadió la cantidad adecuada de la solución para uso externo para obtener 100 ml de microemulsión que contenía 10 % de los compuestos de la presente invención o el grupo del control.

Ejemplo 2. Preparación de una solución para inyección de VHB que contiene galato de propilo

- 25 Se mezclaron 10 g de galato de propilo, 8,5 g de cloruro de sodio, 10 ml, 1,2-propilenglicol y 10 ml de Tween-80 y disolvieron en agua estéril hasta un volumen final de 100 ml. El valor del pH de la solución se ajustó a 7,4. A continuación la solución se filtró, se encapsuló y se esterilizó a 100 °C durante 30 minutos para obtener la solución para inyección de galato de propilo.

Ejemplo 3. Preparación de comprimidos efervescentes que contienen galato de etilo

Se tamizaron 0,25 g de galato de etilo, 0,01 g de ácido poliinosínico y 0,45 g de ácido tartárico a través de un tamiz de malla 80 por separado, preparados en materiales blandos con etanol al 95 %, a continuación se tamizaron a través de un tamiz de malla 12. Las partículas húmedas obtenidas se secaron a 50 °C. 0,65 g de hidrogenocarbonato de sodio, 0,02 g de dextrina y agua destilada estéril se mezclaron juntas para producir un material blando, que a continuación se tamizaron a través de un tamiz de malla 12 y se secaron a 50 °C. Los materiales obtenidos se mezclaron con las partículas secas producidas inicialmente. Finalmente, se añadió agua destilada estéril a la mezcla, se calentó, se mezcló con 0,01 g de PEG6000 y se preparó en comprimidos efervescentes.

Ejemplo 4. Selección de fármacos a través del análisis de la PCR fluorescente cuantitativa**Muestras**

Las microemulsiones obtenidas en el Ejemplo 1 se utilizaron como muestras de ensayo, y se usó solución salina acuosa como control.

Muestras de VPH: se tomaron muestras de condiloma acuminado de pacientes clínicos. Las muestras se lavaron con solución salina acuosa para arrastrar la sangre. A continuación se cortaron en piezas en condiciones estériles, se mezclaron con tres veces el volumen de solución salina acuosa, se homogeneizaron y se almacenaron a -40 °C para uso adicional.

Tabla 1 Resultado del ensayo para la selección de fármacos mediante el análisis de la PCR fluorescente cuantitativa del VPH

Compuestos de ensayo	Virus VPH 6/11 (copias/ml)	Virus VPH 16/18 (copias/ml)
Control	1,45X10 ⁵	1,40X10 ⁵
Ácido benzoico	3,60X10 ⁵	2,90X10 ⁴
Ácido salicílico	5,50X10 ⁵	2,60X10 ⁴
Ácido benzoico y ácido salicílico	2,90X10 ⁵	4,50X10 ⁴
ácido p-hidroxibenzoico	7,00X10 ⁵	1,30X10 ³
p-Hidroxibenzoato de etilo	8,50X10 ⁴	0
ácido 3,4-dihidroxibenzoico	1,90X10 ⁴	8,50X10 ⁴
3,4-Dihidroxibenzoato de metilo	8,50X10 ⁴	6,00X10 ²
Ácido gálico	0	0
galato de dodecilo	6,70X10 ⁴	4,90X10 ⁴
Galato de octilo	0	0
Galato de propilo	0	0
Galato de etilo	0	0
Galato de metilo	0	0
ácido 2,3-dihidroxibenzoico	2,30X10 ⁴	3,20X10 ³
ácido 2,4-dihidroxibenzoico	1,60X10 ⁴	4,60X10 ³
2,4-Dihidroxibenzoato de metilo	5,20X10 ⁴	2,50X10 ²

Procedimientos experimentales

Se añadieron 50 µl de microemulsión de cada compuesto de ensayo o 50 µl de solución acuosa salina a 50 µl de homogenado de una muestra de VPH. La mezcla se incubó en un baño caliente a 37 °C durante 24 horas. A continuación, la cantidad de ADN de VPH 6/11 y VPH 16/18 se detectó utilizando un kit diagnóstico de la FQ-PCR adquirido de Da An Gene Diagnostics Center. Se extrajeron 2 ml de ADN de cada muestra mediante un procedimiento de escisión de álcali convencional y se introdujeron en un tubo de paredes delgadas. Se añadieron cantidades adecuadas de cebadores, F-PROBE, DNTP, DNA Polymerase y soluciones tampón al tubo. Se usó un equipo de PCR fluorescente cuantitativa ABI PRISM™ 7700. La reacción se llevó a cabo en las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 93 °C durante 2 minutos; desnaturalización e hibridación adicionales a 93 °C

durante 45 segundos y 55 °C durante 120 segundos, repetición del ciclo durante 40 veces. Finalmente, se analizó y calculó el resultado informáticamente y se muestra en la Tabla 1.

Resultados del experimento

- 24 horas después de añadir el compuesto de ensayo, no se detectó ni VPH 6/11 ni VPH 16/18 mediante la FQ-PCR cuando se ensayó galato de octilo, galato de propilo, galato de etilo, galato de metilo, ácido gálico. Para el grupo del p-hidroxibenzoato de etilo, tampoco se detectó VPH 16/18. Pero se detectó VPH 16/18 en el ensayo con ácido p-hidroxibenzoico. Se detectó una pequeña cantidad de VPH 16/18 en los ensayos con 2,4-dihidroxibenzoato de metilo y 3,4-dihidroxibenzoato de metilo. Por el contrario, se encontraron elevadas cantidades de VPH 6/11 y VPH 16/18 en el grupo del control y en los ensayos con ácido benzoico, ácido salicílico y una mezcla de ácido benzoico y ácido salicílico, galato de dodecilo y ácido 3,4-dihidroxibenzoico. Los resultados mostraron que los compuestos de la presente invención eliminarían VPH eficaz y rápidamente *in vitro*. El número de átomos de carbono del alcohol alquílico del éster del ácido hidroxibenzoico debe ser menor de doce.

Ejemplo 5. Uso clínico del éster del ácido hidroxibenzoico en el tratamiento de condiloma acuminado

Estándares de diagnóstico

- Se tomaron los siguientes estándares del Handbook for Venereal Disease Prevention and Treatment, la segunda edición, publicado por el Health and Epidemic Prevention Bureau of the Ministry of Health of the People's Republic of China.

Se descubrió hiperplasia leve con verrugas con forma de pezón o coliflor u otras verrugas con otras formas alrededor de la piel de la vulva o el ano. El resultado del ensayo en blanco del acetato ácido al 5 % fue positivo.

- Estándares de selección de pacientes

- Los pacientes seleccionados para la observación clínica deben cumplir los anteriores estándares. Además, el diámetro de sus lesiones cutáneas debe ser igual a o menor de 1 cm. Adicionalmente, los pacientes no recibieron ningún tratamiento para la enfermedad en un periodo de dos semanas antes de la observación. No se seleccionaron pacientes que tenían hongos, tricomoniasis, infecciones bacterianas u otras complicaciones, enfermedades crónicas, enfermedades hepáticas y renales graves o mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los tratamientos en las mujeres no se realizarían durante sus periodos menstruales.

Procedimientos experimentales

- Se seleccionaron 50 pacientes calificados y se dividieron de forma aleatoria en cinco grupos para realizar ensayos con el ácido p-hidroxibenzoico, ácido gálico, p-hidroxibenzoato de etilo, galato de propilo y gel de interferón α -2 β humano recombinante, respectivamente. Las muestras de ácido p-hidroxibenzoico, ácido gálico, p-hidroxibenzoato de etilo y galato de propilo se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los pacientes se trataron con la muestra de ensayo en las zonas afectadas tres veces al día, por la mañana, al mediodía y por la noche. Se aplicaron las muestras para cubrir las verrugas y se pidió a los pacientes que dejaran las zonas tratadas expuestas y sin movimiento durante 20 minutos.

- Criterios para los efectos del tratamiento:

Tiempo de observación: 8 días. Los pacientes que no se curaron después de 8 días continuaron usando las muestras de ensayo durante 12 semanas, y se siguió su pronóstico durante el periodo de 12 semanas.

Elementos observados: la ubicación, forma, tamaño y número de verrugas se observaron cuidadosamente y se anotaron antes del tratamiento.

- "Recuperado": todas las lesiones han desaparecido;

"Efecto evidente": más del 70 % de las lesiones de la piel han desaparecido;

"Mejorado": más de un 30 % de las lesiones de la piel han desaparecido;

"No eficaz": menos del 30 % de las lesiones de la piel han desaparecido o las lesiones de la piel original no cambian o incluso se ampliaron.

- Los resultados mostraron que gel de interferón α -2 β humano recombinante que se consideraba como el mejor fármaco para el tratamiento del condiloma acuminado siguió necesitando al menos 4 semanas para eliminar las verrugas. El análisis estadístico mostró que el efecto del p-hidroxibenzoato de etilo y el galato de propilo fue significativamente mejor que el del ácido β -hidroxibenzoico y el ácido gálico. Cuando se compararon con el gel de interferón α -2 β humano recombinante, p-hidroxibenzoato de etilo y galato de propilo tuvieron un efecto más evidente. Además, los compuestos de la presente invención no producen ninguna irritación de la piel evidente. El único efecto secundario fue que algunos pacientes pueden experimentar ocasionalmente una sensación de quemazón cuando se

utilizaron los compuestos.

Tabla 2. Resultados del uso clínico de los compuestos para el tratamiento del condiloma acuminado						
	Recuperado			Efecto evidente		Mejorado
	días 1-4	días 5-8		días 1-4	días 5-8	
Ácido Gálico	2			3	1	4
Galato de propilo	7	1		2		
Ácido p-hidroxibenzoico					5	2
p-Hidroxibenzoato de etilo	6	2		2		
Gel de interferón α -2 β recombinante	El periodo más corto de tratamiento es de 4 semanas					

Se mezclaron entre sí miristil sulfato de sodio, 1,2-propilenglicol, 4-cloro-3, 5-dimetilfenol, triclosán y material de fragancia de acuerdo con la relación citada en la Tabla 4 siguiente y se añadió agua a la mezcla al 5 %. A continuación, la mezcla se calentó a 80 °C con agitación hasta que los ingredientes se disolvieron completamente. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió p-hidroxibenzoato de etilo y se disolvió en la solución con agitación. El valor del pH de la disolución se ajustó a 5,0 con NaOH o HCl. A continuación, se añadió agua destilada estéril para obtener el producto.

Tabla 4. Preparación de limpiador líquido para manos

Ingredientes (% en peso)	6	7	8	9	10
Miristil sulfato de sodio	--	5,00	5,00	--	5,00
1,2-propilenglicol	20,00 (V/V)	20,00 (V/V)	20,00 (V/V)	20,00 (V/V)	20,00 (V/V)
p-Hidroxibenzoato de etilo	1,00	5,00	8,00	4,00	--
NaOH / HCl	Hasta pH 5,0	Hasta pH 4,5	Hasta pH 4,0	Hasta pH 6,5	Hasta pH 6,0
4-cloro-3, 5-dimetilfenol	1,50	--	--	--	--
Triclosán	--	0,25	1,00	--	1,00
Material de fragancia	1,0	1,0	--	1,0	1,0
Agua destilada estéril	Hasta 100 %	Hasta 100 %	Hasta 100 %	Hasta 100 %	Hasta 100 %

Ejemplo 9. Ensayo de estabilidad del galato de propilo y del ácido gálico

20 ml de 1,2-propilenglicol, 15 ml de Tween-80 y 5 ml de azona se mezclaron entre sí y se añadió agua destilada estéril para llevar el volumen a 100 ml. El valor del pH de la solución se ajustó a pH 6,8 con NaOH o HCl para obtener una microemulsión. 10 g de galato de propilo y 10 g de ácido gálico se disolvieron en la microemulsión, respectivamente, y se mezclaron bien. Se añadieron 10 ml de cada microemulsión se añadieron a un tubo de vidrio respectivamente con tapón. Ambas soluciones eran incoloras. La absorbancia de dos soluciones a 400-500 nm se midió con espectrofotometría y su absorbancia estaba por debajo de 0,15. Después, las dos soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente durante 30 días, la solución de ácido gálico cambió a marrón claro mientras la solución de galato de propilo permaneció incolora. Se midió mediante espectrometría de nuevo, la absorbancia de la solución de ácido gálico era de 1,2 y la de la solución de galato de propilo era de 0,4. Esto mostró que galato de propilo era más estable en solución que el ácido gálico.

Utilidad industrial

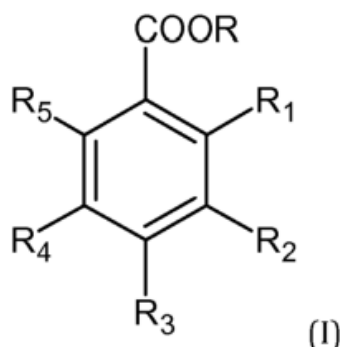
Los ésteres del ácido hidroxibenzoico de la presente invención se pueden usar para preparar composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar infecciones víricas, en particular, para las enfermedades asociadas con la infección por VPH en seres humanos y animales, es decir, condiloma acuminado inducido por VPH, erosión del cuello del útero en pacientes positivos para VPH, cervicitis crónica en pacientes positivos para el VPH, o para ayudar en el tratamiento del cáncer de cuello del útero.

Los ésteres del ácido hidroxibenzoico divulgados en la presente invención son más eficaces y estables que el ácido hidroxibenzoico y sus análogos. El éster del ácido hidroxibenzoico y sus análogos se pueden preparar como diversos medicamentos y productos para el cuidado personal cuando se preparan junto con adyuvantes farmacéuticos.

La presente invención se ha descrito anteriormente en detalle en términos generales y en los ejemplos específicos. Una persona experta en la materia puede realizar fácilmente algunas modificaciones o mejoras basándose en la descripción de la presente solicitud. Por tanto, las modificaciones y mejoras relevantes basándose en la presente invención están comprendidas en el alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. El uso del éster del ácido hidroxibenzoico que se establece en la Fórmula (I) a continuación, en la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento, en seres humanos o animales, de la infección por VPH, condiloma acuminado inducido por VPH, erosión del cuello del útero en pacientes positivos para VPH, cervicitis crónica en pacientes positivos para el VPH, o para ayudar en el tratamiento del cáncer de cuello de útero, en la que R es un grupo alquilo C₁₋₁₁; R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ son independientemente OH o H; y al menos dos de los cuales son OH.



2. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho R es un grupo alquilo C₁₋₈.
3. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho R es un grupo alquilo C₁₋₃.
4. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que al menos tres de dichos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son OH.
5. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho éster del ácido hidroxibenzoico se selecciona entre el grupo que consiste en éster del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, éster del ácido 3,4-dihidroxibenzoico, éster del ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, éster del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y éster del ácido 3,4,6-trihidroxibenzoico.
6. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho éster del ácido hidroxibenzoico se selecciona entre el grupo que consiste en éster del ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, éster del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico y éster del ácido 3,4,6-trihidroxibenzoico.
7. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho éster del ácido hidroxibenzoico es el éster del ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico.
8. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho compuesto y/o una composición que comprende dicho compuesto como principio activo se preparan en forma de polvo, solución, comprimido, cápsula, gránulo o líquido con diversos adyuvantes para inyección o formulación oral o se prepara en forma de pomada, gel, loción, comprimido, supositorio, diafragma o pulverización con diversos adyuvantes para formulaciones para la mucosa de la piel, u otras formulaciones farmacéuticamente aceptables.
9. El uso de un éster del ácido hidroxibenzoico en la fabricación de un medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho compuesto y/o composición que comprende dicho compuesto como principio activo se usan como productos de higiene personal, en el que dichos productos para el cuidado personal son jabones para las manos, desinfectantes de manos, limpiadores corporales, geles de limpieza corporal, jabones para el lavado corporal, toallitas para el cuidado personal, toallas faciales, pulverizaciones nasales o combinaciones de los mismos.