



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 332 452**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **03772460 .6**

⑨6 Fecha de presentación : **19.11.2003**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1567156**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

⑤4 Título: **Hidroxipiridinonas para el tratamiento local de trastornos microcirculatorios de la piel.**

③0 Prioridad: **19.11.2002 IT MI02A2447**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.02.2010

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.02.2010

⑦3 Titular/es: **RELIVIA S.R.L.**
Viale Beatrice d'Este, 43
20122 Milano, IT

⑦2 Inventor/es: **Ghisalberti, Carlo**

⑦4 Agente: **Torner Lasalle, Nuria**

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

Hidroxi piridinonas para el tratamiento local de trastornos microcirculatorios de la piel.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de hidroxi piridinonas específicas para la preparación de una composición externa para el tratamiento tópico de trastornos microcirculatorios de la piel (SMD, “*skin microcirculatory disorders*”).

10 **Antecedentes de la invención**

La ciencia dermatológica ha clasificado varios trastornos de la piel vinculados a la desorganización microcirculatoria cutánea.

15 La extravasación de sangre accidental y/o los capilares con fugas inflamatorias provocan la deposición intradérmica de hemosiderina. Estas características son comunes en la rosácea, púrpuras pigmentadas crónicas (enfermedades de Shambert y relacionadas) y otros SMD tales como liquen aureus y púrpura actínica. Factores externos dan lugar a efectos similares a SMD, a modo de ejemplo como efecto secundario de fármacos sistémicos (por ejemplo minociclina, ciprofloxacino) y fármacos oncológicos; los acontecimientos traumáticos tales como traumatismo y hemorragia, por
20 ejemplo tras intervención de lipoplastia o escleroterapia.

La vasculitis cutánea es un SMD con un componente inflamatorio que afecta a los vasos de la piel, incluyendo capilares, vénulas, arteriolas y vasos linfáticos.

25 La rosácea es el SMD más común, que afecta principalmente a las partes convexas de la cara, caracterizada a menudo por remisiones y exacerbaciones, produciendo de ese modo crisis vasomotoras, eritema, telangiectasia, edema, papulopústulas, lesiones oculares y rinofima. La fuga de los vasos por crisis vasomotoras da como resultado zonas rojas moteadas en la rosácea que se agravan además por la exposición al sol y pueden degenerar en formas papulopustulares, fimosas y granulomatosas. Los enfermos tienen de manera desproporcionada una piel de tipo I y II, siendo en los
30 EE.UU. las personas afectadas el 3,85% de la población, con una prevalencia similar en las poblaciones de piel blanca de todo el mundo.

La extravasación de la hemosiderina debida de manera primaria a la fragilidad de los vasos o de manera secundaria a alteraciones crónicas y agudas de los vasos induce realmente un estado proinflamatorio en el cutis y provoca una
35 carga estética molesta en los enfermos.

Los enfermos con SMD se tratan con una variedad de medicamentos incluyendo corticosteroides (por ejemplo, hidrocortisona, clobetasol, betametasona), antibióticos y antihistaminas. Estas últimas producen un alivio sintomático del prurito provocado por la liberación de histamina en reacciones inflamatorias, pueden exacerbar el glaucoma de ángulo cerrado y el hipertiroidismo, mientras que el uso prolongado de corticosteroides puede producir efectos secundarios locales y sistémicos, tales como engrosamiento de la piel, síndrome de Cushing y glicosuria.

También se prescribe algunas veces tretinoína, sin embargo, ningún resultado validado demostró que el SMD mejora realmente con la aplicación tópica de tretinoína.

45 Por tanto, los tratamientos locales con corticosteroides y antibióticos antihistamínicos son profilaxis que no pueden aliviar los depósitos de hemosiderina proinflamatorios en el SMD.

Por tanto, es evidente que los tratamientos dermatológicos actuales no proporcionan una recuperación satisfactoria del SMD.

50 Por otra parte, se ha observado en primer lugar que las hidroxi piridinonas se concebían hasta la fecha para la cura de enfermedades sistémicas incluyendo aterosclerosis (documento WO02254650), infecciones por VIH (documentos WO022465; WO9955676), en la inhibición de la trombina (documentos WO0179262, WO9730708), en la disfunción sexual (documento WO0007595) y en sujetos con sobrecarga de hierro dependientes de transfusión (documentos USRE35.948; PCT/FR97/01211; WO0202114).

El documento WO 98/130 43 da a conocer el uso de 1-hidroxi-2-piridonas para el tratamiento de enfermedades de la piel provocadas por bacterias y hongos y acné rosácea.

60 En la solicitud de patente anterior a ésta (documento WO01/17486), se aplicaron hidroxi piridinonas sobre piel hiperpigmentada, es decir, en zonas de un color oscuro provocadas por un exceso de producción de melanina con o sin la aparición concomitante de depósitos de hemosiderina.

65 Sin embargo, una experiencia clínica adicional indicó que la actividad inhibidora de 1,2-dialquil-3-hidroxi-piridonas es insuficiente para hacer frente a los requisitos de la hipermelanosis. En cambio, se logró una buena inhibición de la melanina mediante las 3-hidroxi piridononas 1,2-no sustituidas. Sin embargo, estas últimas ejercen efectos tóxicos e irritantes sobre la piel, lo que a su vez disuade de continuar con su desarrollo como agentes blanqueantes.

En su lugar, se deseaba todavía un tratamiento seguro y eficaz del estado proinflamatorio y el alivio de las cargas de hemosiderina en sujetos afectados por SMD de tipo rosácea, capilaritis y otros trastornos microcirculatorios de la piel.

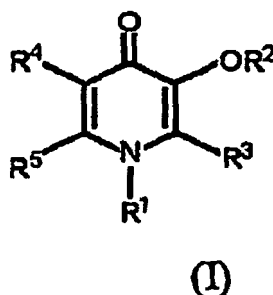
5 Descripción de la invención

Se ha descubierto ahora que la aplicación de hidroxipiridonona en cantidades eficaces como agente externo para pacientes que padecen trastornos microcirculatorios de la piel (SMD) proporciona una mejora significativa del estado de los pacientes.

Además, se ha encontrado que también pueden tratarse con dichas hidroxipiridononas trastornos relacionados con capilaritis a partir de acontecimientos hemorrágicos y patrones degenerativos capilares-venulares, tales como lesiones traumáticas, púrpura actínica e inducida por fármacos.

Según los hallazgos, la aplicación local de hidroxipiridononas proporciona una acción antiinflamatoria combinada con el agotamiento de la hemosiderina, ofreciendo así un mejor tratamiento del SMD en comparación con corticosteroides o antihistamínicos.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es un nuevo uso de las hidroxipiridononas para la preparación de un medicamento tópico para tratar SMD, comprendiendo dicho medicamento al menos un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ representa un alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₁-C₁₀), alcoxilo (C₁-C₁₀), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), aralquilo (C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), carboalcoxilo (C₁-C₈) o carbamilo (C₁-C₈), o un resto peptidomimético o de péptido (C₁₀-C₃₀), o un monosacárido o poliol (C₃-C₆);

R² representa un átomo de hidrógeno o un acilo (C₁-C₂₂) lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₈), amino, hidroxilo, estando dichos amino e hidroxilo opcionalmente alquilados o acilados (C₁-C₂₂);

R³, R⁴ y R⁵, cada uno individualmente, representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₁-C₁₀), alcoxilo (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), carboalcoxilo (C₁-C₈) o carbamilo (C₁-C₈); con la condición de que tanto R¹ como R³ no son hidrógeno;

y sales dermatológicas/cosméticas del mismo.

Se incluyen también derivados de 3-hidroxi-4-piridinonas novedosos de aminomonosacáridos o aminoitales, tales como los dados a conocer en la patente estadounidense número 6.177.409.

Los compuestos adecuados para este fin son hidroxipiridononas de fórmula (I), se prefieren particularmente aquellas en las que R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógenos, mientras que R¹ y R³ son grupos alcoxilo, hidroxialquilo o alquilo (C₁-C₄).

Más particularmente, los compuestos preferidos adecuados para este fin incluyen 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona (deferiprona); 1,2-dietil-3-hidroxi-4-piridinona; 1-metil-2-etil-3-hidroxi-4-piridinona; 1-metil-2-etil-3-hidroxi-4-piridinona; 1-metil-2-(2-metoxi-etil)-3-hidroxi-4-piridinona.

Otros compuestos preferidos son los acil ésteres, en los que R² es un grupo acilo que actúa como profármaco y el grupo 3-hidroxilo se reconvierte entonces en el mismo *in vivo*.

Grupos acilo a modo de ejemplo son los formados por ácidos grasos no ramificados, que se producen de manera natural. Los ácidos grasos que se producen de manera natural abarcados por la invención incluyen C8:0 (ácido caprílico), C10:0 (ácido cáprico), C12:0 (ácido láurico), C14:0 (ácido mirístico), C16:0 (ácido palmítico), C16:1 (ácido

palmitoleico), C16:2, C18:0 (ácido esteárico), C18:1 (ácido oleico), C18:1-7 (ácido vacénico), C18:2-6 (ácido linoleico), C18:3-3 (ácido alfa-linolénico), C18:3-5 (ácido eleosteárico), C18:3-6 (ácido delta-linolénico), C18:4-3, C20:1 (ácido gondoico), C20:2-6, C20:3-6 (ácido dihomo- γ -linolénico), C20:4-3, C20:4-6 (ácido araquidónico), C20:5-3 (ácido eicosapentaenoico), C22:1 (ácido docosenoico), C22:4-6 (ácido docosatetraenoico), C22:5-6 (ácido docosapentaenoico), C22:5-3 (ácido docosapentaenoico), C22:6-3 (ácido docosahexaenoico) y C24:1-9 (ácido nervónico). Se prefieren sumamente ácidos grasos que se producen de manera natural con cadenas de 14 a 22 carbonos y mezclas de los mismos.

Alternativamente, el grupo acilo puede ser un acilo C_{1-8} , especialmente un acilo C_{8-7} ramificado en el átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo, tal como un grupo isopropilo o t-butilo.

Los compuestos pueden usarse en forma de una sal dermatológica/cosméticamente aceptable. Estas sales pueden ser de dos tipos, estando formadas con cualquier ácido o base dermatológica/cosméticamente aceptable. Por tanto, las sales pueden formarse entre el anión producido por la pérdida del protón del grupo 3-hidroxilo y un catión derivado de una base. Ejemplos de las bases adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxidos de amonio cuaternario y aminas tales como tris (representando tris 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol). Más preferiblemente, las sales pueden formarse a través de la protonación de la función carbonilo en la posición 4 del anillo de 3-hidroxipiridinona mediante un ácido. Ácidos adecuados pueden ser orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y particularmente ácidos hidrogenados, por ejemplo ácido clorhídrico. Ejemplos de tales ácidos orgánicos son ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados anteriormente reducen el patrón inflamatorio cuando se aplican a una piel afectada por SMD y agotan las reservas de hemoderina de la piel.

La hidroxipiridonona deferiprona es un quelante de hierro que tiene un coeficiente de reparto de 21 veces el de la deferroxamina. Un trabajo reciente muestra que la captación celular de la deferiprona es significativamente superior que la de la deferroxamina. (Berdoukas *et al*, Lancet 341:1088, 1993). Otros estudios han mostrado la capacidad de la deferiprona de reducir drásticamente la peroxidación de lípidos, la producción de radical hidroxilo y el daño celular mediado por radicales libres (Kamiyama *et al*, Neurol Med Chir 21:201-209, 1981).

Aunque no se pretende restringirse a la teoría, hay pruebas que apoyan la hipótesis de que el efecto protector de la deferiprona resulta de la capacidad de unión a hierro del compuesto y de la prevención de la producción de radicales libres. La capacidad de la deferiprona de reducir drásticamente la peroxidación de lípidos, la producción de radical hidroxilo y el daño celular mediado por radicales libres se ha establecido ya (Morel *et al*, Free Radic Biol Med 13:499-508, 1992). Las hidroxipiridononas sustituidas tales como deferiprona y análogos de la misma son candidatos atractivos para el tratamiento dermatológico debido a su buena absorción dérmica y la baja incidencia de efectos secundarios graves. Los presentes hallazgos proporcionan una indicación clara de que las hidroxipiridononas pueden ser beneficiosas en el tratamiento de SMD.

Se ha demostrado que las hidroxipiridononas, a diferencia de otros quelantes tales como deferroxamina, penetran rápidamente y quelan las reservas de hemoderina de la piel.

Según un aspecto de la invención, se ha proporcionado un nuevo método de uso de los compuestos de fórmulas (I-III) para la preparación de un medicamento tópico para reducir los patrones inflamatorios en un paciente que padece SMD.

Según otro aspecto de la invención, se ha proporcionado un nuevo uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento tópico para agotar los depósitos cutáneos de hemoderina en un paciente que padece SMD.

Por tanto, según estas realizaciones particulares, los compuestos de fórmula (I) se aplican lo más preferiblemente en forma de un "medicamento tópico" apropiado.

La expresión "medicamento tópico", tal como se usa en el presente documento, significa una composición que puede administrar el compuesto de fórmula (I) por vías externas e intradérmicas en la piel afectada por trastornos microcirculatorios de la piel (SMD).

Los SMD no limitativos a modo de ejemplo incluyen rosácea, vasculitis cutánea, capilaritis de la piel por alergia por contacto, liquen aureus y púrpura actínica.

Otro SMD no limitativo a modo de ejemplo es capilaritis de la piel, una expresión que agrupa patologías con características clínicas comunes, denominadas también por los dermatólogos que la describieron por primera vez, concretamente: dermatosis pigmentaria progresiva (enfermedad de Schamberg), púrpura anular telangiectásica (enfermedad de Majocchi), liquen aureus, púrpura pruriginosa, púrpura de tipo ecemátide (púrpura de Ducas-Kapetanakis) y dermatosis liquenoide purpúrica pigmentada (dermatosis de Gougerot-Blum).

Otros MSD no limitativos a modo de ejemplo incluyen la hemorragia intradérmica traumática, tal como la complicación de la escleroterapia, lipoplastia y tatuajes así como la dermatosis purpúrica pigmentada inducida por fármacos.

Los compuestos de fórmula (I) muestran un comportamiento de alta compatibilidad dérmica y baja irritación cuando se aplican a piel humana afectada por capilaritis de la piel y trastornos relacionados mediante las aplicaciones de medicamentos tópicos, transdérmicos e intradérmicos, que son eficaces en los campos de medicamentos y cosméticos.

El contenido en compuestos de fórmula (I) como principio activo en el “medicamento tópico” varía según el sistema de vehículo y el grado de daño por SMD.

En general, la proporción de compuestos de fórmula (I) es de desde el 0,05 hasta el 50% en peso, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 10% en peso, más preferiblemente desde el 0,5 hasta el 5% en peso, en mezcla con agentes auxiliares habituales.

Los compuestos de fórmula (I) son en una gran parte compuestos conocidos y pueden sintetizarse según procedimientos generales, tales como los descritos por Kontoghiorghes y Sheppard en *Inorg. Chim. Acta* 136:L11-L12 (1987); Zhang *et al.*, en *Can. J. Chem.* 70:763-770 (1992); Hider *et al.* en el documento GB2118176; Bartulin *et al.*, en *J. Heterocyclic Chem.* 29:1017-1019 (1992); o Ghisalberti en el documento MI2002A 001560 (2001).

Según otro aspecto de la invención, se ha proporcionado un tratamiento de SMD que comprende la aplicación tópica al paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de hidroxipiridonona de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) usados en el método de la presente invención se aplican lo más preferiblemente en forma de composiciones cosméticas o dermatológicas apropiadas que comprenden componentes dermatológica/cosméticamente aceptables.

La expresión “componentes dermatológica/cosméticamente aceptables” designa en la presente memoria descriptiva productos que son adecuados para su uso en tratamientos tópicos, por ejemplo los incluidos en la lista INCI publicada en 96/335/EC “Anexo a la decisión de la Comisión del 8 de mayo de 1996” y modificaciones adicionales.

Las composiciones adecuadas contienen el principio activo y un vehículo aceptable para la piel. Pueden tomar una amplia variedad de formas tales como, por ejemplo, formas sólidas, por ejemplo polvos; formas líquidas, por ejemplo disoluciones, suspensiones o disoluciones gelificadas en medios acuosos o aceitosos; formulaciones semilíquidas, por ejemplo cremas, geles, pastas, pomadas y ungüentos que comprenden el principio activo así como vehículos adecuados.

En algunos casos, puede hacerse uso de cubiertas, por ejemplo emplastos, vendajes, apósitos, almohadillas de gasa y similares que se han impregnado o rociado con una formulación líquida que contiene el agente activo, por ejemplo con una disolución acuosa aséptica, o en los que se ha esparcido una composición sólida, se han embadurnado, cubierto o recubierto con una composición semilíquida.

Según otra realización preferida, la invención se refiere a un método para el tratamiento local de SMD que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) por vía intradérmica. Más particularmente, para una vía intradérmica de este tipo pueden aplicarse varias herramientas, incluyendo iontoforesis o inyección local, por ejemplo jeringuilla o chorro dérmico, en estos últimos modos de aplicación el compuesto de fórmula (I) se suspenderá convenientemente en una formulación líquida esterilizada.

Más particularmente, para una técnica de administración intradérmica de este tipo, el medicamento tópico adecuado para este fin puede aplicarse mediante una formulación externa que comprende un potenciador de la penetración percutánea que aumenta la administración del principio activo a las capas dérmicas. Los potenciadores de la penetración percutánea incluyen potenciadores químicos y físicos, y mezclas de los mismos.

Potenciadores químicos preferidos son potenciadores químicos dermatológica y cosméticamente aceptables, por ejemplo alfa-hidroxiácidos, glicerina y los tratados por Smith EW y Maibach HI, eds., en “*Percutaneous penetration enhancers*”, CRC Press, NY, 1995.

Los potenciadores físicos incluyen aquéllos que pueden potenciar la hidratación y/o porosidad de la piel, tales como dispositivos de oclusión, parches hidrocoloides y otros sistemas de administración intradérmica, penetrantes lipófilos incluyendo liposomas, microemulsiones y lipoesferas, deslipidización, electroporación, ultrasonidos, iontoforesis y métodos similares.

Según otra realización, el compuesto de fórmula (I) puede aplicarse también mediante un “método de contacto corto” para tratar SMD. El “método de contacto corto”, tal como se usa en el presente documento, pretende distinguir con respecto a métodos convencionales o de contacto prolongado, métodos de tratamiento en los que el medicamento tópico se aplica a la piel de un paciente y se deja indefinidamente o hasta que se producen lavados rutinarios tras un periodo de tiempo prolongado, normalmente durante la noche.

El método de contacto corto pretende comprender las etapas de aplicar una composición de la invención a una zona afectada de la piel durante un breve periodo de tiempo seguido por enjuagar la zona de la piel. Para, el tiempo de contacto habitual es de desde aproximadamente 30 segundos hasta aproximadamente 30 minutos, preferiblemente durante un periodo de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 minutos. Inmediatamente tras la aplicación, se enjuaga la piel meticulosamente, con agua tibia normalmente.

Un método de contacto corto a modo de ejemplo es la aplicación de un gel exfoliante que comprende de desde el 10% hasta el 70% en peso de composición de un alfa-hidroxiácido, tal como ácido glicólico, ácido láctico o mezcla de los mismos, o de un beta-hidroxiácido tal como ácido salicílico.

El método de contacto corto se aplica generalmente a las zonas afectadas una o más veces durante el día, preferiblemente al menos dos veces al día, y se repite al menos 3 veces a la semana.

Para el tratamiento pretendido, las composiciones de la invención se administran de 2 a 4 veces al día, preferiblemente de 1 a 3 veces, ventajosamente al menos 2 veces al día. La duración global del tratamiento continúa siempre que exista el estado, es decir, hasta que se alivie el SMD, tal como puede determinar fácilmente el médico del paciente.

Pueden usarse otros componentes sinérgicos en combinación con un compuesto de fórmula (I). Aunque no se limitan a estas categorías, los ejemplos generales incluyen absorbentes de UV, antioxidantes, agentes antiarrugas, agentes antiinflamatorios (AINE y esteroideos), antibióticos, antifúngicos, vitaminas, agentes antiacné, antihistamínicos, despigmentadores, etc.

Los componentes sinérgicos preferidos incluyen también quelantes tales como catecoles (por ejemplo N,N-dimetil-2,3-dihidroxibenzamida, enterobactina, MECAM, (Et)₃MECAM, TRENCAM), hidroxamatos (por ejemplo ácido acetohidroxiácido, desferrioxamina (DFO)), aminocarboxilatos (por ejemplo ácido dietiltri Aminopentaacético (DTPA), ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)-etilendiamino-N,N'-diacético (HBED), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietiltri Aminopentaacético (DTPA)), hidroxicarboxilatos (ácido cítrico, ácido tartárico, estañoferrina, rizoferri- na), desferriocinas (por ejemplo desferriocina (DFT)), triazoles (por ejemplo ICL670A-Novartis), análogos de PIH (piridoxal isonicotinoilhidrazona (PIH), salicilaldehído isonicotinoilhidrazona (SIH)) y piridinas condensadas (por ejemplo 2,2'-bipiridilo, 1,10-fenantrolina).

Otros componentes sinérgicos preferidos incluyen agentes de refuerzo endotelial tales como triterpenoides de *Centella asiatica* (por ejemplo ácido asiático, ácido madecásico, asiaticósido, madecásido), metabolitos de Ginseng (por ejemplo ácido giberélico, moléculas similares a la hormona giberelina, ruscogenina, escina, esclulina, troxerutina, antocianos, proantocianósidos y ácido fítico).

Otros componentes sinérgicos particularmente preferidos incluyen agentes angiogénicos tales como prostaglandina (por ejemplo PGE1.2), amidas de lípidos (por ejemplo erucamida), metabolitos de lípidos (por ejemplo ácido 12 (R)-hidroxieicosatrienoico), saponinas (por ejemplo saponinas de *Ginseng radix rubra*), fitoesteroides (por ejemplo β -sitosterol de gel de *Aloe vera*), polifenoles vegetales (por ejemplo derivados de ácidos cinámico y benzoico de *Populus nigra*), salvianolidas (de *Salvia miltiorrhiza*, ácido salvianólico B), adenosina, inosina, hipoxantina, nicotina y nicotinamida.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplos 1-38

Modelos aplicativos

Las hidroxipiridononas son una familia de compuestos que muestran tener una amplia gama de características fisicoquímicas. Una característica clave es la propiedad hidrolipófila, que se correlaciona básicamente con sus coeficientes de distribución ("Kow"). Tras la determinación de Kow = coeficiente de distribución, calculado como el reparto entre agua y 1-octanol de la sal de adición de hidroxipiridinonas-HCl, según Dubbin *et al.* (J Med Chem, 1993, 36, 2448-58), se aplican preferiblemente los siguientes sistemas de administración: gel para hidroxipiridononas con Kow ≥ 1 (por ejemplo gel glicólico); loción alcohólica para Kow entre 1 y 10; y emulsión o pomada para Kow ≥ 10 , tal como se muestra en la tabla I.

ES 2 332 452 T3

TABLA 1

Sistema de administración para 3-hidroxi-4-piridononas de fórmula (I)

Sistema de ej. n.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Kow	Administración
1	-CH ₃	H	-CH ₃	H	H	0,17	gel glicólico
2	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	0,49	gel glicólico
3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	1,51	loción alcohólica
4	CH(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	H	H	1,12	loción alcohólica
5	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	5,05	loción alcohólica
6	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	17,4	emulsión O/W
7	-(CH ₂) ₅ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	79,5	emulsión O/W
8	-(CH ₂) ₇ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	750	emulsión O/W
9	-(CH ₂) ₉ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	n.d.	emulsión O/W
10	-CH ₂ CH=CH ₂	H	-CH ₃	H	H	8,30	emulsión O/W
11	-CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	0,63	loción alcohólica
12	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	1,78	loción alcohólica
13	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	5,04	loción alcohólica

ES 2 332 452 T3

	14	-CH(CH ₂) ₂	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	5,40	loción alcohólica
5	15	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	16,6	emulsión O/W
10	16	-(CH ₂) ₅ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	189	emulsión O/W
15	17	-CH ₃	oleílo	-CH ₃	H	H	> 200	emulsión O/W
20	18	-CH ₃	palmitoíl o	-CH ₃	H	H	> 200	emulsión O/W
25	19	-CH ₃	estearoíl o	-CH ₃	H	H	> 200	emulsión O/W
30	20	-(CH ₂) ₂ OH	H	-CH ₃	H	H	0,08	gel glicólico
	21	-(CH ₂) ₂ OH	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	0,22	gel glicólico
	22	-(CH ₂) ₃ OH	H	-CH ₃	H	H	0,13	gel glicólico
	23	-(CH ₂) ₄ OH	H	-CH ₃	H	H	0,18	gel glicólico
	24	-(CH ₂) ₂ COOH	H	-CH ₃	H	H	<0,001	gel glicólico
	25	-(CH ₂) ₃ COOH	H	-CH ₃	H	H	<0,001	gel glicólico
35	26	-(CH ₂) ₂ CONHMe	H	-CH ₃	H	H	0,08	gel glicólico
	27	-(CH ₂) ₂ CONHEt	H	-CH ₃	H	H	0,15	gel glicólico
40	28	-(CH ₂) ₂ CONHPr	H	-CH ₃	H	H	0,40	gel glicólico
	29	-(CH ₂) ₂ CONHBu	H	-CH ₃	H	H	1,25	loción alcohólica
45	30	-(CH ₂) ₂ CON(Me) ₂	H	-CH ₃	H	H	0,07	gel glicólico
	31	-(CH ₂) ₂ CON(Et) ₂	H	-CH ₃	H	H	0,44	gel glicólico
	32	-(CH ₂) ₂ NH ₂	H	-CH ₃	H	H	0,03	gel glicólico
50	33	-(CH ₂) ₃ NH ₂	H	-CH ₃	H	H	0,01	gel glicólico
	34	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	-CH ₃	H	H	0,39	gel glicólico
55	35	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	1,1	loción alcohólica
60	36	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₃	H	H	1,32	loción alcohólica
	37	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	5,2	loción alcohólica
65	38	-CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	-CH ₃	H	H	0,55	gel glicólico

ES 2 332 452 T3

Ejemplos formulativos A, B y C

Modelos de sistemas de administración (figura como g por 100 g)

Se ilustran en estos ejemplos vehículos modelo típicos diseñados teniendo en cuenta el Kow de los principios activos

Emulsión	Gel glicólico del ejemplo A	Loción alcohólica del ejemplo B	O/W del ejemplo C
Compuesto de fórmula (I)	1-4 (**)	1-4 (**)	1-4
Lauril sulfato de sodio	0-0,3	-	0-1
Polisorbato 80 (*)	0-1	-	0-1
Palmitato de octilo	-	-	3-5
Miristato de miristilo	-	2-4	5-8
Monoestearato de glicerilo	-	0,5-2	3-5
Alcohol cetearílico y ceteareth-20	-	2-4	5-8
Ácido glicólico	10-50	-	0-10
Glicerina	0-10	-	5-10
EDTA disódico	0-0,1	0-0,1	0-0,1
Alcohol etílico 95° v/v	0-10	25-75	0-10
Goma xantana	0,5-1,5	-	0-0,5
Amoniaco y HCl hasta 7	c.s. hasta pH de 2 a 4	-	c.s. hasta pH 4
Conservantes	-	-	0,2-0,5
Agua	c.s. hasta 100 g	c.s. hasta 100 g	c.s. hasta 100 g
(*) Monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitano (**) como sal de adición de HCl			

Notablemente, para hidroxipiridononas altamente hidrófilas pueden no ser necesarios los emulsionantes en el gel glicólico. El vehículo hidroalcohólico se prefiere también según la solubilidad de la hidroxipiridonona. Las hidroxipiridononas altamente lipófilas se incorporan en la fase aceitosa de la emulsión W/O, que entonces se emulsiona a la temperatura de fusión con la fase acuosa.

La deposición e inflamación por capilaritis puede ubicarse a diferentes niveles en el cutis y puede seguirse monitorizando los depósitos de hemosiderina en tejidos y macrófagos, linfocitos CD4+, células dendríticas CD1a+, células plasmáticas y neutrófilos. Estos infiltrados pueden tener diferentes proporciones en los individuos y/o según el tipo de SMD que está tratándose.

Caso clínico n.º 1

Se trató un sujeto de 63 años de edad con púrpura pigmentada progresiva extensa que implicaba la cara y el cuello utilizando una crema preparada esencialmente según el ejemplo A. El paciente aplicó el gel regularmente dos veces al día sobre la zona afectada. Se alivió el estado inflamatorio y de picazón en el plazo de un mes de tratamiento, mientras que en la mayor parte de la cara casi se eliminaron las lesiones y los trastornos de púrpura, mostrando las mejillas (la zona más intensamente afectada) algunas trazas residuales de púrpura.

ES 2 332 452 T3

Caso clínico n.º 2

Se trató un sujeto femenino de 42 años de edad con una serie de microhemorragias minúsculas de la piel en ambas piernas provocadas por una práctica de autodepilación seguida por recrecimiento del pelo por debajo de la piel, utilizando una crema preparada esencialmente según el ejemplo C. La paciente aplicó la crema regularmente una vez al día a las manchas. En el plazo de una semana, la picazón y el prurito se habían aliviado totalmente y la paciente estaba libre del trastorno.

Caso clínico n.º 3

Se trató satisfactoriamente un sujeto femenino de 22 años de edad con enfermedad de Schamberg en ambas piernas con un tratamiento similar al del caso clínico n.º 1.

Caso clínico n.º 4

Se trató satisfactoriamente un sujeto masculino de 57 años de edad con rosácea facial con un tratamiento similar al del caso clínico n.º 1.

Caso clínico n.º 5

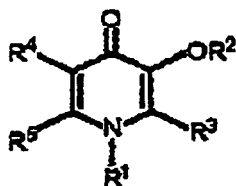
Se trató satisfactoriamente un sujeto masculino de 66 años de edad con púrpura actínica con un tratamiento similar al del caso clínico n.º 1.

Caso clínico n.º 6

Se trató satisfactoriamente un sujeto masculino de 51 años de edad con liquen aureus con un tratamiento similar al del caso clínico n.º 1.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una hidroxipiridinona de fórmula (I):



(I),

R¹ representa un alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₁-C₁₀), alcoilo (C₁-C₁₀), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), aralquilo (C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), carboalcoilo (C₁-C₈) o carbamilo (C₁-C₈), o un monosacárido o poliol (C₃-C₆);

R² representa un átomo de hidrógeno o un acilo (C₁-C₂₂) lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con alcoilo (C₁-C₈), carboxilo, alcocarbonilo (C₁-C₈), amino, hidroxilo, estando dichos amino e hidroxilo opcionalmente alquilados o acilados (C₁-C₂₂);

R³, R⁴ y R⁵, cada uno individualmente, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₁-C₁₀), alcoilo (C₁-C₁₀), aralquilo (C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₅-C₁₂), carboalcoilo (C₁-C₈) o carbamilo (C₁-C₈); con la condición de que tanto R¹ como R³ no son hidrógeno;

y sales dermatológicas/cosméticas de la misma,

para la fabricación de un medicamento tópico útil en el tratamiento de un trastorno microcirculatorio de la piel (SMD) seleccionado de rosácea, vasculitis cutánea, púrpura actínica y capilaritis de la piel.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que la capilaritis de la piel se selecciona del grupo que consiste en púrpura anular telangiectásica, liquen aureus, capilaritis de la piel por alergia por contacto, púrpura pruriginosa y púrpura de tipo ecemátide.

3. Uso según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son metilo, R³ y R⁴ son hidrógenos.

4. Uso según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son etilo, R³ y R⁴ son hidrógenos.

5. Uso según la reivindicación 1, en el que R¹ es CH₂CH₂OH, R² es metilo o etilo y R³ y R⁴ son hidrógenos.

6. Uso según la reivindicación 1, en el que la hidroxipiridinona de fórmula (I) se selecciona entre 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona; 1,2-dietil-3-hidroxi-4-piridinona y 1-metil-2-etil-3-hidroxi-4-piridinona.