



Organización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

NOV/27 PCT

PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE:

07-111488

COMPOSICIONES Y SALES DERMATOLÓGICAS PARA
TITULO: EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
DERMATOLÓGICAS.

CLASIFICACIÓN:

A61K 31/421 (2006.01); A61P 17/04 (2006.01);
A61K 31/426 (2006.01); A61P 17/06 (2006.01);
A61P 17/00 (2006.01); A61P 17/08 (2006.01);
A61P 17/02 (2006.01); A61P 17/10 (2006.01);

SOLICITANTE: ASTION PHARMA A/S

DOMICILIO: DINAMARCA

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTA D.C. OCTUBRE DE 2007

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111488- -00000-0000

Fecha: 2007-10-23 15:13:39
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 385

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

SOLICITANTE	Nombre: Astion Pharma A/S. Dirección: Fruebjergvej, DK 2100, Copenhagen Ø Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca. Teléfono: Fax:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número:
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MAURICIO PATIÑO BONNET Dirección: Carrera 9 No 74-08 Oficina 403 Teléfono: 3268600 Fax: 3268610 E-mail: patmarks@prietocarrizosa.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número : 11.342.699 T.P 73.583
INVENTORES	1) NOMBRE: WEIDNER, Morten Sloth Nacionalidad: Dinamarqués Dirección: Kaningårdsvej 27 DK-2830 Virum, Dinamarca	

PCT

Solicitud Internacional No: PCT/DK2006/000181

Fecha: 30 DE MARZO DE 2006

Publicación Internacional No: WO 2006/102900 A1

Fecha: 5 DE OCTUBRE DE 2006

Título: COMPOSICIONES Y SALES DERMATOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS.

Clasificación Internacional:

A61K 31/421 (2006.01);
A61K 31/426 (2006.01);
A61P 17/00 (2006.01);
A61P 17/02 (2006.01);

A61P 17/04 (2006.01);
A61P 17/06 (2006.01);
A61P 17/08 (2006.01);
A61P 17/10 (2006.01);

PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	País de origen	Fecha	Nº de solicitud
	DINAMARCA	30/03/2005	PA 2005 00437
	DINAMARCA	30/03/2005	PA 2005 00438
	DINAMARCA	27/06/2005	PA 2005 00948
	DINAMARCA	27/06/2005	PA 2005 00949
	ESTADOS UNIDOS	27/06/2005	60/694,774
	ESTADOS UNIDOS	28/06/2005	60/695,040

Comprobantes de pago No:

07-85176
07-58675
07-83439
07-85186

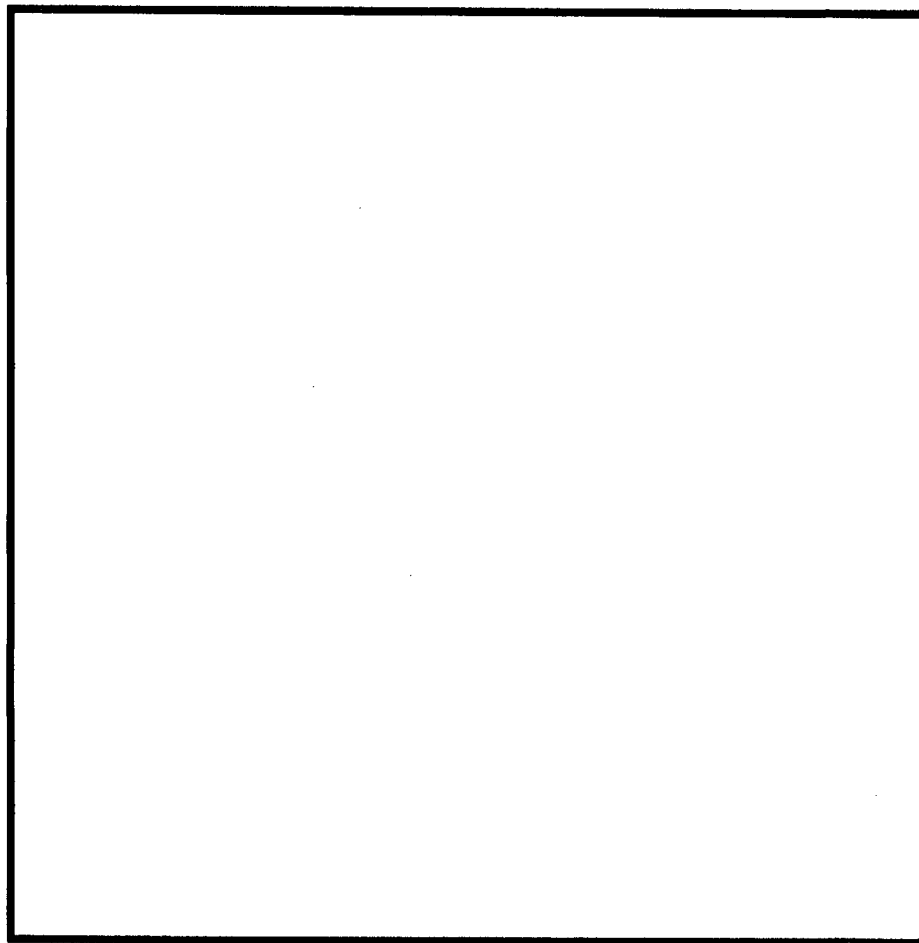
Fecha:

17/10/2007
19/07/2007
10/10/2007
17/10/2007

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros

FIGURA CARACTERÍSTICA



Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: MAURICIO PATIÑO BONNET

FIRMA:


C.C. 11342.699 T.P. 73.583

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página

Modelo
Ref Pat.
61659

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111488- -00000-0000

Fecha: 2007-10-23 15:13:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 385

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 85,176
FECHA : OCTUBRE 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO BUTIERREZ CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64323653	17/10/2007	15,894,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
13		NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	243,000.00
TOTAL :			\$ 243,000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Modelo
Reg. Pat.
61659

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111488- -00000-0000

Fecha: 2007-10-23 15:13:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 385

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,675
FECHA : JULIO 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51106830	19/07/2007	12,833,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Urbelle
reg Pat
61659

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111488-00000-0000

Fecha: 2007-10-23 15:13:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 385

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 83,439
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ CARRIZOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55866385	10/10/2007	19,012,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	72,000.00
TOTAL :			\$ 72,000.00

SDN: SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

Moeller
Ref. Pat.
61659

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111488-00000-0000

Fecha: 2007-10-23 15:13:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 385

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 85,166
FECHA : OCTUBRE 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64323653	17/10/2007	15,894,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	68,000.00
		TOTAL :	\$ 68,000.00

SON: SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SOLICITUD DE PATENTE PCT – CAPÍTULO II – FASE NACIONAL

“COMPOSICIONES Y SALES DERMATOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS”

DOCUMENTACIÓN ANEXA

A) Textos en traducidos al Español:

1. Texto en español para la fase nacional con el nuevo pliego de reivindicaciones enmendadas bajo art. 34 PCT según el IPRP, anexo en el siguiente orden:
 - a. Título - Resumen.
 - b. Descripción.
 - c. Reivindicaciones.
2. Traducción del texto de las nuevas reivindicaciones en respuesta al Informe Escrito del 30 de Enero de 2007, donde se eliminaron las reivindicaciones de método (14-18).
3. Traducción al español del formulario PCT/IPEA/416-409 – informe de examen preliminar internacional.
4. Traducción al español del formulario PCT/ISA/210 - informe de la búsqueda internacional.
5. Traducción al español del formulario PCT/IB/304 – Notificación en relación con el envío o transmisión del documento de prioridad.
6. Traducción al español del formulario PCT/IB/301 – Notificación de recibo de la copia de archivo.
7. Traducción al español de la solicitud PCT en formulario PCT/RO/101.
8. Traducción al español de la solicitud tal como fue publicada bajo el número de publicación WO 2006/102900 A1.

B) Textos en el Idioma Original de tramitación (Inglés):

1. Texto de las nuevas reivindicaciones en respuesta al Informe Escrito del 30 de Enero de 2007, donde se eliminaron las reivindicaciones de método (14-18).
2. Copia del formulario PCT/IPEA/416-409 – Informe de examen preliminar internacional.
3. Copia del formulario PCT/ISA/210 - Informe de la búsqueda internacional.

7

PRIETO & CARRIZOSA
ABOGADOS

4. Copia del formulario PCT/IB/304 – Notificación en relación con el envío o transmisión del documento de prioridad.
5. Copia del formulario PCT/IB/301 – Notificación de recibo de la copia de archivo.
6. Copia de la solicitud PCT en formulario PCT/RO/101.
7. Copia de la solicitud tal como fue publicada bajo el número de publicación WO 2006/102900 A1.

Título: COMPOSICIONES Y SALES DERMATOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Resumen:

Composiciones dermatológicas de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado adecuado adaptado para el tratamiento de una enfermedad dermatológica, donde al menos dos de las enzimas seleccionadas entre la proteína tirosina quinasa Syk, la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la fosfodiesterasa IV cumplen una función en una enfermedad dermatológica. La invención también abarca composiciones dermatológicas para el tratamiento de prurito.

**COMPOSICIONES Y SALES DERMATOLÓGICAS PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con la farmacología
5 y con la formulación farmacéutica de composiciones
dermatológicas adecuadas para la aplicación tópica de
oxaprozina, o un compuesto estrechamente relacionado, en el
tratamiento de enfermedades dermatológicas, en particular
eczema.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Ahora se ha descubierto que la oxaprozina, reconocida
hasta el presente como una droga anti-inflamatoria no
esteroide (NSAID), inhibe eficazmente las enzimas proteína
tirosina quinasa Syk, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la
15 fosfodiesterasa IV (PDE-IV) a dosis farmacológicamente
relevantes y reduce eficazmente los síntomas y la
inflamación en un modelo en animales de dermatitis de
contacto.

Está aceptado en general que el término "drogas
20 antiinflamatorias no esteroides" se usa convencionalmente
para describir compuestos con una fórmula molecular basada
en un anillo fenol o benceno sustituido y cuyas acciones
farmacológicas se relacionan principalmente con la
inhibición de la enzima ciclooxigenasa-1 (Cox-1) y, en

cierta medida, también con la inhibición de la
ciclooxigenasa-2 (Cox-2) (ver Greaves MW. *Pharmacology and
significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the
treatment of skin diseases. J Am Acad Dermatol* 1987, abril;
5 16(4): 751-64). Mientras que las prostaglandinas derivadas
de Cox-1 no se producen en la piel, la enzima cox-2 produce
prostaglandinas en los sitios de inflamación, por lo que el
objetivo de la terapia antiinflamatoria farmacológica en el
pasado ha sido inhibir las prostaglandinas derivadas de
10 Cox-2.

Sin embargo, según el descubrimiento del inventor de
la presente, la oxaprozina presenta un perfil
farmacodinámico y de seguridad bastante diferente en
comparación con otras NSAID conocidas.

15 La activación enzimática de cada una de las enzimas
proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa
ZAP-70 y fosfodiesterasa IV (PDE-IV) es un paso crucial en
el proceso inflamatorio y opera en niveles de jerarquía
mucho más elevados que la vía de la ciclooxigenasa. Por
20 ello, la oxaprozina interfiere con múltiples vías cruciales
en la cascada inflamatoria, lo que hace que esta droga sea
mucho más promisorio como un candidato anti-inflamatorio,
• en particular con respecto al tratamiento de enfermedades

dermatológicas inflamatorias, tal como eczemas, que lo esperado previamente.

Las proteína tirosina quinasas SYK y ZAP-70 son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a un residuo tirosina localizado en un sustrato proteico. Median la primera respuesta de señal detectable del proceso inflamatorio con la activación de mastocitos, células T y células B, que llevan a múltiples cascadas de reacciones proinflamatorias. La proteína tirosina quinasa SYK participa en las respuestas celulares a la desgranulación, síntesis de mediador lipídico y producción de citoquinas en las células inflamatorias, y se supone que la proteína tirosina quinasa SYK participa en reacciones alérgicas o inflamatorias controlando las funciones de mastocitos, basófilos y eosinófilos. La proteína tirosina quinasa ZAP-70 es necesaria para el desarrollo de las células T y para la función de receptor de antígeno de las células T.

Las enzimas PDE-IV pertenecen a la familia de las fosfodiesterasas (PDE), que son responsables de la hidrólisis del adenosin y guanosin monofosfato cíclico intracelular (AMPC y GMPC, respectivamente). La fosfodiesterasa de tipo IV es una enzima específica de AMPC localizada en las células de la musculatura lisa de las

vías aéreas así como en las células inmunes e inflamatorias. La enzima tipo IV es una enzima clave en la hidrólisis de AMPc en mastocitos, basófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos.

5 Asimismo, además de los sistemas enzimáticos reconocidos por el inventor de la presente, la oxaprozina inhibe la anandamida hidrolasa (una amida hidrolasa de los ácidos grasos) en neuronas y la activación del NF-kappaB en células inflamatorias. La oxaprozina también induce la
10 apoptosis de los monocitos activos en forma dependiente de la dosis. (*Dallegri, Franco. A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozin. (Expert Opin Pharmacother 2005, mayo; 6(5): 777-85).*

Evidentemente, el inventor de la presente ha
15 reconocido el enorme potencial farmacológico de la oxaprozina, al menos con respecto al tratamiento de enfermedades dermatológicas, al ser un compuesto único capaz de modificar varias de las principales vías clave de la respuesta inmunológica en vivo, modificación que
20 habitualmente requiere administrar varios compuestos para obtener ese mismo efecto.

En tanto la oxaprozina y los NSAID se vienen usando hace largo tiempo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias sistémicas, como la osteoartritis y la

artritis reumatoide, hasta ahora no se había destacado ni demostrado la utilidad de la oxaprozina en el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias, tal como eczemas.

5 Se han sugerido y desarrollado algunas NSAID para el tratamiento de enfermedades dermatológicas específicas. Entre ellas se pueden mencionar el ácido acetilsalicílico, indometacina y parfenac (comercializado como bufexamac®) que se han usado durante mucho tiempo en el tratamiento de
10 enfermedades dermatológicas. El ácido acetilsalicílico se ha usado en el tratamiento del prurito en el eczema atópico; la indometacina se ha usado en el tratamiento de quemaduras solares, y el parfenac se ha usado en el tratamiento del eczema, la dermatitis y el prurito perianal
15 (*Greaves MW. Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases, J Am Acad Dermatol 1987, abril; 16(4): 751-64*).

El ácido salicílico se ha usado en el tratamiento de la psoriasis (*Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. Clin Exp Dermatol 1986, mayo; 11(3):260-2*) y en el tratamiento del prurito (*Thomsen JS, Simonsen L, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J. The effect of topically applied salicylic compounds on*

serotonin-induced scratching behaviour in hairless rats. Exp Dermatol 2002, agosto; 11(4):370-5).

La indometacina aplicada en forma tópica demostró respuesta en un modelo animal de dermatitis de contacto
5 (*Lowe NJ, Virgadamo F, Stoughton RB. Anti-inflammatory properties of a prostaglandin antagonist, a corticosteroid and indomethacin in experimental contact dermatitis. Br J Dermatol 1977, abril; 96(4):433-8*) y el tratamiento tópico con flubiprofeno reduce la inflamación en la piel humana
10 (*Black AK, Hensby CN, Greaves MW. The effect of topical flurbiprofen on human skin inflammation [proceedings]. Br J Clin Pharmacol 1980, enero; 9(1):125P*).

Sin embargo algunos NSAID no han podido demostrar suficiente capacidad para tratar la inflamación en
15 determinadas enfermedades de la piel. Por ejemplo, un estudio demuestra que la aplicación tópica de indometacina tiene escaso efecto para el alivio del eritema y edema en la inflamación moderada a severa que sigue a un tratamiento con crioterapia. En comparación, la aplicación tópica del
20 corticoide clobetasol propionato demostró tener efecto (*Humphreys F, Spiro J. The effects of topical indomethacin and clobetasol propionate on post-cryotherapy inflammation. Br J Dermatol 1995 mayo; 132(5):762-5*). Green y Shuster demuestran que la indometacina al 1% tópica no tuvo efecto

sobre la psoriasis en placas estable crónica en estudios con seres humanos (Green CA, Shuster S. *Lack of effect of topical indomethacin on psoriasis. Br J Clin Pharmacol* 1987, septiembre; 24(3):381-4).

5 Desafortunadamente, el uso tópico de las diversas NSAID está asociado con efectos secundarios cutáneos significativos. Por ejemplo, el bufexamac se comercializa para el tratamiento del prurito y la alergia de contacto, pero se ha informado que el compuesto en sí provoca alergia
10 de contacto. Además, se informa que la aspirina y la indometacina pueden inducir las reacciones de urticaria, mientras que el piroxicam puede llevar a dermatitis fototóxicas o fotoalérgicas. Los compuestos Ketoprofeno y Bufexamac son considerados como los principales alérgenos
15 de contacto (Gebhardt M y Wollina U. *Cutaneous side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) en Z Rheumatol* 1995, noviembre; 54(6):405-12). Diclofenac es otro NSAID que se asocia con efectos secundarios cutáneos cuando se lo aplica en forma tópica, ya que se puede
20 desarrollar una dermatitis de contacto de tipo irritativo (Rivers JK y McLean DI. *An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol* 1997, octubre; 133(10):1239-42).

Por consiguiente, los hallazgos del inventor de la presente son bastante sorprendentes porque a diferencia de las otras NSAID usadas, se ha encontrado que la oxaprozina es muy eficaz y seguro en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Al considerar la presente invención y el tratamiento de tejidos inflamados de la piel, la oxaprozina no debe considerarse ya como un NSAID típico, ya que sus principales propiedades farmacodinámicas, en lo que a la piel inflamada respecta, no incluyen la inhibición de la ciclooxigenasa (Cox-1/Cox-2). De hecho, la oxaprozina es uno de los NSAID que menos inhibe la actividad de Cox-2 y menos selectividad tiene en la inhibición de la Cox-2 (Kawai S. *Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastrointestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs. A clinical consideration. En Inflamm. Res. Suplemento 2 (1998) S102-S106*). Por consiguiente, el inventor de la presente cree que la oxaprozina ya no pertenece al grupo de inhibidores de Cox-2.

De acuerdo con los nuevos hallazgos existe una necesidad de una aplicación tópica segura y eficaz de oxaprozina para el manejo de enfermedades dermatológicas. Sin embargo, la propia oxaprozina tiene una solubilidad pobre en agua. Por lo tanto, persiste la necesidad de

proveer composiciones dermatológicas que contienen oxaprozina que exhiban suficiente penetración en la capa más externa de la piel (epidermis) con el fin de lograr una distribución suficiente de oxaprozina dentro de la piel
5 para un tratamiento local óptimo de una enfermedad dermatológica.

En numerosas solicitudes de patente se hace referencia a composiciones dermatológicas de NSAID, pero ninguna de estas citas ha reconocido el problema con la administración
10 tópica de oxaprozina ni han proporcionado solución alguna a dicho problema.

US2005014729A1 y WO05009342A2 (Pharmacia Corporation) describen en términos generales composiciones tópicas de inhibidores de ciclooxigenasa-2. De acuerdo con
15 US2005014729A1 y WO05009342A2, el inhibidor de Cox-2 puede proveerse opcionalmente en la forma de la sal aceptable para uso farmacéutico. Aunque en las solicitudes se menciona oxaprozina como un ejemplo de un inhibidor de Cox-2, en dichas solicitudes no se revelas ni describen
20 explícitamente composiciones dermatológicas que comprenden oxaprozina. Además, el inventor de la presente es de la opinión que la oxaprozina no es de hecho un inhibidor de Cox-2.

El principal objeto de la WO05027977A2 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) se refiere a formulaciones dermatológicas en gel de diclofenac esencialmente libres de ácido hialurónico con un peso molecular entre 150.000 y 5 750.000 Daltons con el fin de tratar la queratosis actínica. Se sugiere aplicar otros NSAID, incluyendo oxaprozina en las composiciones de gel.

Varias otras fuentes se refieren a composiciones dermatológicas de NSAID, pero no destacan la aplicación del 10 NSAID en la forma de una sal:

La JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC) se refiere a composiciones dermatológicas (formulaciones en crema) destinadas al tratamiento de la piel seca mediante la administración tópica de un NSAID, preferiblemente 15 bufexamac, indometacina, ibuprofeno o tenoxicam, junto con 10-20% de un agente de retención del agua.

La publicación WO0059475A1 (Lipocine) se refiere a composiciones dermatológicas que comprenden un NSAID ionizable y un vehículo que comprende un compuesto capaz de 20 ionizar el NSAID (se sugiere el 2-aminoetanol), un tensioactivo y un triglicérido.

Las publicaciones WO02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) se refiere a composiciones de NSAID que se pueden administrar en forma tópica (específicamente, piroxicam,

tenoxicam, tolmetin, diclofenac y ketorolac) en combinación con un agente terapéutico secundario, como un antibiótico, antibacteriano, antiviral, anestésico, analgésico, antialérgico, corticoide, retinoide, antihistamínico, 5 medicaciones inmunosupresoras y antiproliferativas, y mezclas de los mismos.

La publicación US2005232957A1 (Katz K) se refiere a composiciones dermatológicas para el tratamiento de la piel seca mediante la administración de inhibidores específicos 10 o inespecíficos de cox.

También se han sugerido formulaciones oftálmicas (WO9531968 y WO0205815).

Además, una serie de solicitudes de patentes se refieren a composiciones dermatológicas de oxaprozina en 15 combinación con otros agentes con acción terapéutica, como opiáceos (WO9709973), ácido salicílico (US 5804572), farnesol (WO0062743), agente antiviral (WO0069255 y WO04056349), xantinas (WO0069406), ácido ferúlico, ácido cafeico o ácido tánico (WO02069963), inhibidor selectivo de 20 la Cox-2 como el celecoxib (WO02096435), agentes antivirales (WO03059347), antibióticos (WO03061704), retinol (WO03105806), indol (EP1424325), antagonistas EP-3 (EP1426059), capsaicina (WO04056305) y lactamato (WO04093796).

En la WO9810742 se sugieren composiciones dermatológicas de oxaprozina libres de agua, mientras que la invención de la US20030157138 se refiere a composiciones dermatológicas diseñadas de modo de asegurar la licuación de la composición al ser aplicada a la piel mediante la
5 incorporación en la composición dermatológica del 1-25 por ciento de un agente de solidificación y del 75-99 por ciento de un solvente hidrofóbico.

El inventor de la presente también ha encontrado que
10 una sal particular de oxaprozina, a saber, la sal de monoetanolamina, provee excelentes propiedades cuando se emplea en una formulación dermatológica. Es digno de mención que en ninguna de las patentes o solicitudes de patente anteriores destacan el uso de dicha sal en
15 composiciones dermatológicas. Las sales de oxaprozina han sido descritas con anterioridad en términos generales en US2005014729A1 y WO05009342A2 (Pharmacia Corporation). La solicitud de patente WO 9744022 se relaciona con sales de potasio, sodio o Tris de oxaprozina para su uso en
20 composiciones que se pueden administrar por vía oral y la Patente de los EE.UU. N°: 4.465.838 se relaciona con la sal de calcio de oxaprozina para su uso en una administración oral.

La monoetanolamina es una amina biológica, cuya denominación química es 2-aminoetanol (olamina). La amina es la base natural de determinados fosfolípidos presentes en la membrana celular de mamíferos y se usa para diversos fines industriales.

Por consiguiente, la presente invención provee composiciones dermatológicas que son eficaces y seguras en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Esto resulta algo sorprendente porque a lo largo del tiempo se ha intentado en varias oportunidades aplicar las NSAID en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, pero con éxito limitado hasta el momento debido al poco efecto y una significativa irritación de la piel.

RESUMEN DE LA INVENCION

Sorpresivamente, el inventor de la presente encontró que la oxaprozina, a diferencia de otros NSAID, posee un fuerte potencial terapéutico en el manejo de enfermedades dermatológicas, en las que la inhibición de al menos una de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK; proteína tirosina quinasa ZAP-70; y fosfodiesterasa IV (PDE-IV) en la piel llevará al alivio, la supresión o remoción de inflamación de una enfermedad dermatológica. Se considera en particular que dichas enfermedades dermatológicas incluyen diversas formas de eczemas, como dermatitis de

contacto, dermatitis atópica y eczema de las manos. Además, dicha inhibición también removerá, aliviará o reducirá el síntoma predominante en estas enfermedades, es decir, el prurito, además de otros síntomas como el eritema y edemas.

5 Los datos experimentales que se incluyen en la presente verifican claramente el alivio significativo inmediato y completo de los síntomas característicos de inflamación asociados con diversas formas de eczemas (Véase los Ejemplos 2 (dermatitis de contacto irritativa y
10 dermatitis atópica), 3 (inflamación por picaduras de insectos), 4 (psoriasis) y 5 (dermatitis de contacto inducida por oxazolona en ratones). Los datos en seres humanos incluidos en la presente demuestran claramente el alivio significativo inmediato y completo del prurito en
15 pacientes afectados por dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis. Además, el eritema y la descamación de la piel también mejoraron durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento, indicando un efecto terapéutico sobre la enfermedad de base causante del prurito. La
20 oxaprozina exhibió, en dosis clínicamente relevantes, un fuerte efecto inhibidor, comparable por lo menos con el obtenido con el potente corticoide betametasona-17-valerato.

El inventor de la presente plantea la hipótesis de que el convincente efecto observado con oxaprozina está asociado con las excelentes propiedades farmacológicas de la oxaprozina, es decir, la inhibición, en concentraciones
5 micromolares de una o más de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y PDE-IV. Se prevé que dichas concentraciones micromolares de oxaprozina estarán presentes en la piel con la administración tópica, pero también se prevé que después de la administración
10 sistémica también esté presente en dosis con acción farmacológica.

A diferencia de los agentes terapéuticos existentes usados para tratar enfermedades dermatológicas inflamatorias, como los eczemas, los tratamientos de
15 acuerdo con la presente invención tienen la ventaja de no tener probabilidades de asociarse con ningún efecto secundario serio, ya que se ha demostrado que la oxaprozina es segura y bien tolerada por el organismo en dosis con relevancia farmacéutica. Por ejemplo, la oxaprozina (en la
20 forma de su sal de monoetanolamina) no produce ningún efecto secundario cutáneo en la forma de sensibilización, reacción fototóxica o irritación dérmica aguda. Además, la formulación dermatológica de esta invención mostró una

buena tolerancia cutánea aún cuando es aplicada consecutivamente a una concentración del 5% por 28 días.

Desafortunadamente, las propiedades físicoquímicas de la oxaprozina hacen que esta molécula sea difícil de
5 formular satisfactoriamente en composiciones dermatológicas destinadas al tratamiento local de la piel. Se debe alcanzar una concentración alta sobre la superficie de la piel para lograr la penetración de cantidades suficientes en las capas relevantes de la piel incluyendo la epidermis
10 y la dermis. La principal razón de esta dificultad deriva de la escasa solubilidad de la oxaprozina tanto en la fase acuosa como en la fase lipídica de una composición dermatológica.

El problema con la solubilidad pobre se puede resolver
15 mejorando la solubilidad de oxaprozina por adición de diversos solubilizadores, tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico o dietilenglicol monoetil éter, a la composición dermatológica. Desafortunadamente, estos solubilizantes son irritantes de la piel que pueden agravar
20 el cuadro y a menudo añaden propiedades no deseadas a las composiciones, por ejemplo, reducen la tolerancia a la composición.

Además, el propio compuesto puede causar problemas de tolerabilidad a la piel debido a su bajo valor de pH.

El inventor de la presente encontró, sorprendentemente, que el problema con la oxaprozina y los compuestos estrechamente relacionados se resuelve, al menos en parte, suministrando la oxaprozina o el compuesto
5 estrechamente relacionado en forma de sal soluble en agua. Dichas composiciones suministran cantidades suficientes de oxaprozina a la piel enferma porque la composición puede contener concentraciones aún mayores de oxaprozina, sin producir soluciones saturadas de oxaprozina con el riesgo
10 del desarrollo de cristales de oxaprozina. Además, se obtienen sales que son fisiológicamente compatibles con respecto a las propiedades deseadas de pH en la piel, porque las sales tienen un pH que corresponde al grupo básico de la oxaprozina. Además, sorprendentemente se
15 encuentra que si bien la forma disociada de la oxaprozina tiene escasa afinidad para penetrar la capa superior de la piel, el estrato córneo, debido a que está en forma ionizada, se verifica que la forma disociada de la oxaprozina revierte nuevamente a su forma original no
20 ionizada cuando se aplica a la piel, que normalmente tiene un pH bajo. La forma original tendrá mayor afinidad por el estrato córneo. Por lo tanto, se obtiene una captación dérmica suficiente de oxaprozina incluso después de la aplicación tópica de oxaprozina disociada.

Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se relaciona con una composición dermatológica que comprende oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en la forma de una sal soluble en agua, tal como una sal que
5 tiene una solubilidad en agua a 25°C de al menos 5 mg/ml, tal como al menos 10 mg/ml, tal como al menos 20, 25, 30, 50 mg/ml; y un vehículo que comprende uno o más ingredientes o vehículos aceptables para uso dermatológico.

Ventajosamente, dichas composiciones son física y
10 químicamente estables; no causan problemas de tolerancia en la piel, tal como eritema y llagas abiertas y permiten tratar eficazmente las enfermedades dermatológicas inflamatorias, en particular eczemas.

El inventor de la presente también ha reconocido que
15 el 2-aminoetanol es un contraión muy interesante para la oxaprozina, gracias a su naturaleza balanceada hidrofílica y lipofílica que tendrá alta afinidad por el estrato córneo, lo que significa que este particular compuesto se remueve fácilmente de la capa superior de la piel a través
20 de la difusión por el estrato córneo. Por el contrario, los contraiones más hidrofílicos tienden a acumularse en la superficie de la piel porque no pueden penetrar fácilmente el estrato córneo, lo que se traducirá en menor difusión de la oxaprozina cuando el contraión sea de naturaleza

hidrofílica. Se considera que dichos contraiones comprenden K^+ , Na^+ , Ca^{2+} y TRIS, que han sido seleccionados para composiciones orales de liberación rápida. Por consiguiente, el inventor ha proporcionado una sal con
5 buenas propiedades fisicoquímicas y que tiene una buena permeabilidad para la piel.

Por lo tanto, el inventor de la presente encontró que la sal monoetanolamina de la oxaprozina o de derivados estrechamente relacionados posee excelentes propiedades, al
10 menos con respecto a la aplicación tópica de la oxaprozina y con respecto a la tolerancia.

Así, un segundo aspecto de la invención se refiere a la sal 2-aminoetanol de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde el catión 2-aminoetanol
15 está asociado con un anión oxaprozina.

En aún otros aspectos, la invención se refiere al uso de la composición dermatológica de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria, en particular
20 eczemas.

Por ello, la invención también se relaciona con un método para tratar una enfermedad dermatológica inflamatoria, en particular eczemas, que comprende

administrar una composición dermatológica de la invención a un sujeto que lo necesita.

En los diversos aspectos de la invención, el tratamiento o la prevención de una enfermedad dermatológica inflamatoria comprende:

- el tratamiento de eczemas;
- el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad en la piel;
- el tratamiento de alergias tipo IV en la piel;
- 10 ▪ el tratamiento de alergias tipo I en la piel;
- el tratamiento o la prevención de dermatitis de contacto;
- el tratamiento o la prevención de dermatitis de contacto alérgica;
- 15 ▪ el tratamiento o la prevención de dermatitis de contacto irritativa;
- el tratamiento de dermatitis atópica;
- el tratamiento de eczema de las manos; o
- el alivio, la remoción o la prevención de uno o
- 20 más de los siguientes síntomas de la piel seleccionados del grupo formado por prurito; edema; eritema; y descamación en un sujeto que sufre de una enfermedad dermatológica inflamatoria.

Aún otros aspectos se relacionan con el uso de la composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de piel con prurito en general, o de prurito asociado con o causado por una de
5 las enfermedades dermatológicas mencionadas en la presente, o de prurito asociado con o causado por medicaciones sistémicas, prurito asociado con o causado por exposición al agua o prurito asociado con o causado por una enfermedad sistémica.

10 Por ello, la invención también se relaciona con un método para tratar prurito en la piel en un sujeto que lo necesita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 El inventor de la presente ha reconocido la necesidad de formulaciones dermatológicas adaptadas para la administración tópica de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, preferiblemente a la piel enferma, tal como, en particular, la piel de un sujeto que
20 tiene eczema. Es importante notar que dichas composiciones deberán administrar una concentración local suficientemente alta de oxaprozina disuelta a la dermis sin necesidad de agregar solubilizantes a la composición dermatológica.

Es importante notar que las composiciones dermatológicas de esta invención deberán ser adecuadas para su aplicación a la piel afectada por una enfermedad dermatológica, como las enfermedades dermatológicas asociadas con, o causadas por, reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas tipo I y tipo IV, por ejemplo, eczemas.

A diferencia de las composiciones dermatológicas previas de oxaprozina u otros NSAID, el inventor de la presente ha puesto énfasis en la necesidad de suministrar oxaprozina en forma de sal soluble en agua. Además, el inventor ha puesto énfasis en la necesidad de aplicar composiciones dermatológicas en base acuosa, lo que puede ayudar a obtener el efecto deseado. Por ejemplo, la composición dermatológica en sí (es decir, el vehículo) puede modificar el estrato córneo con el fin de obtener la tasa de penetración deseada o la administración suficiente de oxaprozina o del compuesto estrechamente relacionado a la piel normal o enferma. Por lo tanto, el vehículo puede alterar la solubilidad y/o la capacidad de difusión de la sal de oxaprozina de la invención dentro del estrato córneo. En una formulación óptima, la administración de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado tendrá como resultado altas concentraciones locales de

oxaprozina o del compuesto relacionado en las células de la piel.

Por ello, la presente invención provee en un aspecto una formulación dermatológica que comprende i) oxaprozina o
5 un compuesto estrechamente relacionado en la forma de una sal soluble en agua y ii) un vehículo que comprende uno o más ingredientes o vehículos aceptables para uso dermatológico.

La composición dermatológica está destinada a ser
10 aplicada en forma tópica a la piel para el tratamiento local de las superficies más externas de la piel en un sujeto que lo necesita. Por lo tanto, las preparaciones oftálmicas y los parches transdérmicos no están necesariamente dentro del alcance de la presente invención
15 y en algunas realizaciones se los puede considerar como realizaciones excluidas de las composiciones dermatológicas mencionadas en la presente.

El término "piel" incluye la piel de todo el cuerpo, incluyendo el cuero cabelludo, la frente, cabeza, brazos,
20 piernas, pechos, zona perianal, etcétera. El término "piel" también incluye diversas capas de la piel, como el estrato córneo, la epidermis y la dermis.

El término "soluble en agua o hidrosoluble" se usa para definir oxaprozina, o un compuesto estrechamente

relacionado, modificada de manera que tengan una solubilidad en agua mucho mayor que la de la oxaprozina, tal como 5, 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400 y 500 veces mayor. La solubilidad de la oxaprozina en agua a 25°C es de aproximadamente 1,7 mg/ml. Por lo tanto, una modificación soluble en agua de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado denota una modificación que tiene como resultado una solubilidad de la oxaprozina modificada en agua a 25°C de por lo menos 5, 10, 20, 25, 30 y 50 mg/ml, tal como preferentemente 75, 100, 150, 200, 250 o incluso por lo menos de 300 mg/ml.

El término "vehículo" se usa para definir una base líquida, sólida o semisólida preparada con excipientes o vehículos adecuados para uso dermatológico, en la cual la forma soluble en agua de oxaprozina o del compuesto estrechamente relacionado está disuelta, suspendida o preferiblemente disuelta.

El término "adecuado para uso dermatológico", como se usa en la presente, significa que el ingrediente, transportador o vehículo así descriptos son adecuados para usar en contacto con el tejido queratinoso humano, en particular con respecto a la aplicación a la piel eczematosa sin efectos no deseados de toxicidad,

incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica o similares.

La frase "presencia local de la sal en la piel" incluye la administración tópica de la sal a la piel con el
5 supuesto de que la absorción sistémica de la sal es limitada o nula. Administración tópica implica la intención de que menos del 50% en peso, por ejemplo menos del 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o del 5% en peso de la sal administrada tópicamente puede ingresar al torrente
10 sanguíneo o ser recuperado en orina y materia fecal. Un método de tratamiento local de un sitio de inflamación de la piel o de irritación de la piel en un sujeto comprende aplicar la composición a la superficie de la piel del sujeto, preferiblemente en una localización que está por
15 encima o adyacente al sitio de la inflamación y/o irritación, y dejar la composición colocada durante un período de tiempo eficaz para permitir la administración local de una cantidad terapéutica del principio activo.

El término "piel enferma" en el contexto de la
20 presente significa la piel afectada por una enfermedad dermatológica como, en particular, eczemas.

El inventor encontró que es un prerrequisito para las composiciones dermatológicas de la invención que la oxaprozina se aplica en una forma soluble en agua con el

fin de posibilitarle alcanzar altos niveles de dosis en la piel, al menos cuando también se tiene en cuenta obtener buena tolerancia y baja irritación de la piel.

Las modificaciones soluble en aguas de la oxaprozina o
5 de un compuesto estrechamente relacionado se pueden obtener con diversos medios, por ejemplo:

- por la micronización de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en partículas dentro de la gama micro, por ejemplo, donde más del 80% de las
10 partículas tiene un diámetro de partícula inferior a 30 μm o aún menor;

- suministrando la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en forma de dispersión molecular, por ejemplo, donde la oxaprozina está
15 disuelta en un solvente adecuado, agregándose después silicona con una gran superficie bajo la formación del polvo seco;

- mediante la formación de complejos, como complejos de inclusión con ciclodextrinas; y

- 20 • mediante la formación de sales soluble en aguas.

Se ha encontrado que las sales soluble en aguas de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado se pueden aplicar por simple reacción del grupo ácido libre de la oxaprozina o de la cadena R del compuesto estrechamente

relacionado con bases adecuadas para formar sales adecuadas para uso farmacéutico, por ejemplo, sales de adición básica. El tipo de sal dependerá del cuadro específico a tratar y del tipo específico de formulación. Por lo tanto, 5 se puede aplicar una plétora de sales de adición básica.

Los ejemplos sales de adición básica comprenden sales de Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn y Mn. Típicamente, las bases orgánicas para usar en la preparación de una sal por adición de bases son aminas primarias, secundarias o 10 terciarias que incluyen alquilfenilamina, amonio, 2-aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina, benetamina, benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etilendiamina, N-etilmorfolina, N- 15 etilpiperidina, glucamina, glucosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purina, pirrolidina, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, 20 tripropilamina, trometamina, espermidina, y similares. Además, las sales de adición básica se pueden derivar de la reacción con aminoácidos naturales tales como con glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina,

histidina, omitina, lisina, arginina, serina, treonina y
fenilalanina y con aminoácidos no naturales tales como D-
isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina
sustituída donde los sustituyentes se seleccionan entre
5 nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, amonio o sales
de amonio sustituidas y sales de aluminio.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de sales
relevantes:

- sales metálicas, donde el catión típicamente se
10 puede seleccionar entre Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Ca^{++} ,
 Cu^+ , Zn^+ y Mn^+ ;

- Sales amina formadas por la reacción del ácido
libre de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente
relacionado con aminas primarias, secundarias o
15 terciarias incluyendo alquilfenilamina, amonio, 2-
aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina,
benetamina, benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol,
dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-
dimetilaminoetanol, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-
20 etilpiperidina, glucamina, glucosamina, glicinol,
hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina,
metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina,
procaína, purina, pirrolidina, teobromina, tiamina,

trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, espermidina, y similares);

- Sales amina formadas por la reacción del ácido libre de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado con aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, omitina, lisina, arginina, serina, treonina, y fenilalanina y con aminoácidos no naturales tales como D-isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina sustituida donde los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, amonio o sales de amonio sustituidas y sales de aluminio.

Se considera que se puede aplicar cualquier base en la formación de la sal soluble en agua en tanto la solubilidad en agua a 25°C sea mayor que aproximadamente 5, 10, 20, 25, 30, 40 ó 50 mg/ml, tal como preferentemente mayor que 75, 100, 150 y 200 mg/ml.

Más aún, para obtener una sal soluble en agua con un pH en agua en el rango entre 6 y 8, dicha sal soluble en agua preferentemente se obtiene a partir de bases que tienen una pKa en el rango entre 8 y 12, preferentemente entre 8,5 y 11, más preferentemente entre 8,5 y 10,5. Es

decir que la sal soluble en agua se puede obtener a partir de aminas orgánicas, donde el grupo amino tiene una pKa en el rango entre 8-12, preferentemente entre 8,5-11, más preferentemente entre 8,5 y 10,5, tal como aproximadamente
5 en el rango entre 8,5 y 10.

En realizaciones de interés de la presente invención, la sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado se prepara principalmente con menos contraiones hidrofílicos porque penetran fácilmente la piel y se
10 remueven fácilmente de la capa superior de la piel, evitando así el taponamiento de las células de la piel que podría aparecer con contraiones más hidrofílicos. Se considera que dichos contraiones menos hidrofílicos comprenden monoetanolamina y otros contraiones orgánicos
15 con valores log P del mismo orden que los de la monoetanolamina o con pesos moleculares del mismo orden. Se considera que dichos contraiones comprenden aminas orgánicas o aminoácidos tales como, por lo menos, etilendiamina, dietanolamina, colina, L-lisina y
20 glucosamina. Como se usan en la presente, monoetanolamina y 2-aminoetanol son términos intercambiables. Los contraiones que son menos utilizables de acuerdo con la presente invención comprenden contraiones inorgánicos, como Li^+ ,

Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Ca^{++} , Cu^+ , Zn^+ y Mn^+ y algunas aminos orgánicas hidrofílicas, como la TRIS.

La valor log P de la monoetanolamina es de aproximadamente -1,3 y el peso molecular de aproximadamente 61,1 dalton. Por ello, se pueden usar otros contraiones seleccionados entre aminos orgánicas con un valor log P inferior a 0, preferentemente inferior a -0,5. Idealmente, dichas aminos orgánicas tienen un valor log P entre 0 y -10, preferentemente entre 0 y -5, aún más preferentemente entre 0 y -3, tal como entre 0 y -2,5.

Las composiciones dermatológicas deben ser estables desde el punto de vista físico, químico y biológico y no deben prevenir que la sal de la invención, al menos en un grado importante, pase del vehículo al estrato córneo. Un problema a enfrentar con la invención dermatológica de la presente es el contenido de sal (contenido de electrolitos), ya que diversos emulsionantes son sensibles al contenido de electrolitos, lo que puede resultar en la ruptura de la emulsión y la separación de la fase lipofílica de la fase hidrofílica de una emulsión.

Asimismo, es deseable obtener composiciones dermatológicas que tengan una limitada absorción sistémica, incluso después de su aplicación a la piel enferma. Por lo

tanto, la composición dermatológica tiene que diseñarse de acuerdo con estas consideraciones.

Se deben tener en cuenta numerosos parámetros al diseñar la composición dermatológica; 1) la concentración
5 de la sal soluble en agua, 2) cuando están presentes, la relación entre las fases hidrofílica y lipofílica, 3) viscosidad, 4) contenido de potenciadores de la permeación, 5) selección de los constituyentes de la fase oleosa, tal como lípidos, emulsionantes, coemulsionantes y agentes
10 tensioactivos y 6) pH. Dichos parámetros afectarán la tasa de penetración de la sal de oxaprozina a través del estrato córneo o afectarán la cantidad de la sal soluble en agua que puede ser retenida dentro de la epidermis y/o de la parte superior de la dermis.

15 La frase "fase hidrofílica" denota solución acuosa, agua y algo que 'gusta del agua', es decir, algo que típicamente está polarizado eléctricamente y es capaz de formar ligaduras de hidrógeno con moléculas de agua, permitiendo que se disuelva más fácilmente en agua que en
20 aceite u otros solventes "no polares". La fase hidrofílica comprende típicamente del 20% al 100% en peso de agua incluida el agua estéril, más preferiblemente del 50% al 100% de agua, en particular del 80 al 100% de agua. La fase hidrofílica puede comprender además otros ingredientes

líquidos hidrofílicos e ingredientes que se disuelven o suspenden en la fase acuosa, tales como antioxidantes, solventes polares, tensioactivos, emulsionantes, potenciadores de la permeación, reguladores del pH, 5 conservantes, colorantes y sabores.

Fase lipofílica denota una fase oleosa/grasa que contiene uno o más componentes grasos y oleosos como se describe más adelante, optativamente combinados con emulsionantes, tensioactivos, emolientes, antioxidantes, 10 conservantes, colorantes y sabores.

En términos generales, las composiciones dermatológicas se pueden suministrar con diversos diseños, por ejemplo en forma de emulsión, incluyendo una microemulsión y una formulación en liposomas, gel, 15 solución, linimento, ungüento, espuma, spray, aerosol, microesponja, parche o polvo.

Al considerar la aplicación de una composición dermatológica a la piel enferma y para obtener una 20 administración satisfactoria de una sal soluble en agua a través del estrato córneo a la dermis, la composición debe estar adaptada a dichos cuadros. La piel enferma, como la piel afectada por una enfermedad dermatológica como se define en la presente, particularmente por eczemas, con

frecuencia tiene interrupciones en su superficie y el estrato córneo no se encuentra intacto. Por lo tanto, resultan deseables composiciones dermatológicas que sean fáciles de aplicar a la piel enferma, en particular a
5 grandes áreas de la piel y que permitan la dispersión uniforme de la sal de oxaprozina por toda la piel afectada. Se considera que dichas composiciones comprenden emulsiones, geles, soluciones, sprays, espumas y aerosoles, preferiblemente emulsiones blandas y fáciles de aplicar a
10 la piel enferma.

Las composiciones dermatológicas de la invención preferiblemente tienen base acuosa. El contenido de la fase hidrofílica puede ser esencial para obtener un adecuado perfil de penetración, suficiente retención de la
15 oxaprozina en las células enfermas de la piel, si se desea. Como se usa en la presente, una composición dermatológica con base acuosa significa que contiene más del 40% de fase hidrofílica en peso del vehículo. El vehículo contiene preferiblemente más del 45%, 47%, 50%, 55% o 60% y hasta
20 más del 75%, como aproximadamente el 80%, 85% o 90% de una fase hidrofílica. Por lo tanto, los ungüentos en sí no son necesariamente realizaciones de la invención puesto que tienden a estar libres de agua. En consecuencia, en algunas realizaciones los ungüentos están excluidos del alcance de

la invención. Vale decir, que la composición dermatológica de la invención comprende no menos del 5%, por ejemplo, menos del 10%, por ejemplo menos del 15% en peso de agua en el vehículo.

5 Realizaciones de interés de la invención abarcan vehículos que comprenden además un componente graso o un componente oleoso, que pueden constituir hasta entre el 20 y el 70% del vehículo, tal como preferiblemente entre el 30 y el 50% en peso del vehículo. Es decir, que las
10 composiciones en gel preparadas exclusivamente con ingredientes hidrofílicos están excluidas de estas realizaciones.

La concentración de la sal soluble en agua de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado se
15 puede adaptar de acuerdo con la tasa de penetración deseada. Puede ser necesaria una concentración total mínima para poder obtener una respuesta terapéutica suficiente, donde la concentración mínima sea de por lo menos alrededor del 0,005%, tal como por lo menos del 0,01; 0,02; 0,04;
20 0,06; 0,08; 0,1; 0,2; 0,5; 0,7 o del 1% en peso del vehículo. El límite superior de la concentración puede estar alrededor de la concentración igual a la concentración de saturación de la sal soluble en agua en la fase hidrofílica del vehículo. Típicamente, la

concentración de la sal puede ser de hasta el 25% en peso del vehículo. Típicamente, la concentración va de alrededor del 0,002% al 20% en peso del vehículo, más preferiblemente entre el 0,01% y el 10% en peso y más preferiblemente aún
5 entre el 0,1% y el 5% en peso.

Típicamente, la composición dermatológica debe comprender una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad como mínimo del 0,5% en peso, más preferiblemente como mínimo del 1% en
10 peso, más preferiblemente aún como mínimo del 1,5% en peso, todavía más preferiblemente como mínimo del 2 % en peso, tal como aproximadamente el 2,5% en peso, aproximadamente el 3% en peso, aproximadamente el 3,5% en peso, aproximadamente el 4% en peso, aproximadamente el 4,5% en
15 peso, aproximadamente el 5% en peso, aproximadamente el 5,5% en peso, aproximadamente el 6% en peso o aproximadamente el 7% en peso.

Si bien la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado son bien tolerados en la piel, se puede
20 considerar la aplicación de cantidades de los principios activos que garanticen un tratamiento seguro. Por lo tanto, la composición dermatológica debe comprender una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad inferior al 7% en peso, más preferiblemente

inferior al 6,5 % en peso, más preferiblemente aún inferior al 6% en peso, más preferiblemente aún inferior al 5,5 % en peso, más preferiblemente aún inferior al 5% en peso, tal como inferior al 4,5% en peso, tal como inferior al 4% en peso, tal como inferior al 3,5% en peso.

En consecuencia, realizaciones preferidas de la invención deberán comprender una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en un cantidad entre 0,5 y 10% en peso, tal como entre 0,5 y 8% en peso, preferiblemente entre 0,5 y 7% en peso, tal como entre 0,5 y 6% en peso, entre 0,5 y 5,5 % en peso, entre 0,5 y 5% en peso, entre 0,5 y 4,5% en peso, entre 0,5 y 4% en peso, entre 0,5 y 3,5% en peso, tal como entre 0,5 y 3% en peso. Las realizaciones aún más preferidas de la invención comprenden una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos en una cantidad entre 1 y 7% en peso, preferiblemente entre 1 y 6,5% en peso, tal como entre 1 y 6% en peso, entre 1 y 5,5 % en peso, entre 1 y 5% en peso, entre 1 y 4,5% en peso, entre 1 y 4% en peso, entre 1 y 3,5% en peso, tal como entre 1 y 3% en peso. Realizaciones aún más preferentes de la invención comprenden una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad entre 1,5 y 7% en peso, preferiblemente entre 1,5 y 6,5% en peso,

tal como entre 1,5 y 6% en peso, entre 1,5 y 5,5 % en peso, entre 1,5 y 5% en peso, entre 1,5 y 4,5% en peso, entre el 1,5 y 4% en peso, entre 1,5 y 3,5% en peso, tal como entre 1,5 y 3% en peso.

5 En realizaciones de interés de la presente invención, la composición dermatológica comprende oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad de aproximadamente el 1%, de aproximadamente el 1,5%, de aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 2,5%, de
10 aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 3,5%, de aproximadamente el 4% en peso, de aproximadamente el 4,5% en peso, de aproximadamente el 5% en peso o de aproximadamente el 6% en peso, preferiblemente el 2,5%; 3%, 3,5% o el 4% en peso.

15 La concentración requerida de la sal en el vehículo también se puede expresar en función de la solubilidad de saturación en la fase hidrofílica. La solubilidad de saturación denota la concentración máxima de la sal que se puede disolver en la fase hidrofílica. De este modo, la
20 concentración de la sal en la fase hidrofílica puede ser el 0,01% hasta el 100% de la solubilidad de saturación, preferiblemente aproximadamente del 0,1% hasta el 20% de la solubilidad de saturación.

Si se desea, el pH de la fase hidrofílica se puede ajustar agregando ácidos o bases adecuados, tales como dietanolamina, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico, trietanolamina, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y fosfato de sodio. El pH de la fase hidrofílica de la composición dermatológica puede estar entre 3 y 8, pero preferiblemente está entre pH 5 y 8, más preferiblemente aún, entre aproximadamente 6,5 y 7,8.

En una realización actual interesante de la invención, la fase hidrofílica tiene un valor de pH entre 6,8 y 7,5, tal como entre 7,0 y 7,5, tal como 7,2, 7,3 ó 7,4 aproximadamente. Se ha encontrado que dichos valores de pH constituyen una realización mejorada de la invención, por cuanto los valores de pH más bajos son indeseables debido al riesgo de precipitación de la sal de oxaprozina y los valores de pH más altos son indeseables debido a la irritación de la piel.

En general, las composiciones dermatológicas de esta invención pueden tener alguna de las siguientes formas:

Emulsión de agua en aceite: la sal de oxaprozina se puede incorporar a una emulsión que incluye una fase continua de una fase hidrofóbica y una fase acuosa que incluye agua y, optativamente, una o más sales y vehículos polares hidrofílicos. Estas emulsiones pueden incluir

polímeros solubles en aceite o expansibles en aceite, así como uno o más emulsionantes que ayudan a estabilizar la emulsión. La sal de oxaprozina se agrega preferiblemente a la fase acuosa.

5 Emulsión de aceite en agua: la sal de oxaprozina se puede emulsionar en una emulsión que comprende una fase discreta de una fase hidrofóbica y una fase acuosa continua que incluye agua y, optativamente uno o más vehículos hidrofílicos polares, así como sales, tensioactivos,
10 emulsionantes y otros componentes. Estas emulsiones pueden incluir polímeros soluble en aguas o expansibles en agua, así como uno o más emulsionantes que ayudan a estabilizar la emulsión.

Ungüento hidrofóbico: La sal de oxaprozina se puede
15 formular en una base hidrofóbica (por ejemplo, por incorporación de oxaprozina en vaselina, aceites insolubles en agua espesados o gelificados, triglicéridos, transcutol y semejantes) y, optativamente, con una mínima cantidad de una fase soluble en agua en la cual la oxaprozina se
20 mantiene soluble.

Geles acuosos espesados: La sal de oxaprozina se puede formular en una fase acuosa que fue espesada para obtener alta viscosidad. El espesamiento puede ser suministrado por polímeros adecuados naturales, naturales modificados o

sintéticos, como se describe más adelante. Como alternativa, los geles acuosos espesados se pueden espesar usando tensioactivos adecuados con cadenas alquilo polietoxiladas que espesen eficazmente la composición, así como otros sistemas emulsionantes no iónicos, catiónicos o aniónicos. Preferiblemente se eligen sistemas emulsionantes no iónicos, ya que los emulsionantes iónicos tienden a ser sensibles al contenido de sal. Los ejemplos de sistemas no iónicos son los sistemas emulsionantes Polawax, Cosmowax y Crothix.

Geles hidrofílicos: La sal de oxaprozina se puede formular en una fase continua que incluya por lo menos un componente hidrofílico soluble en agua que no sea agua. Las formulaciones pueden contener agua hasta aproximadamente el 70 y el 99% en peso, por ejemplo, entre el 80 y el 95% en peso. En algunas composiciones pueden resultar adecuados niveles más bajos. Componentes hidrofílicos adecuados incluyen glicoles como glicerina, propilenglicol, butilenglicoles, etc., polietilenglicoles (PEG), copolímeros aleatorios o de bloque de óxido de etileno, óxido de propileno y/u óxido de butileno, tensioactivos polialcoxilados que tienen una o más fracciones hidrofóbicas por molécula, copolios de silicona, así como combinaciones de los mismos y similares.

Espumas: La sal de oxaprozina se puede formular como una espuma que típicamente incluye como vehículo agua, un solvente lipofílico, un agente tensioactivo, un emulsionante y un agente gelificante específico. Dichos
5 vehículos, cuando se colocan en un recipiente de aerosol y se combinan con un gas propelente licuado, crean una emulsión de aceite en agua opaca que es estable antes de ser dispensada. El gas propelente licuado se agrega al vehículo en una cantidad de aproximadamente el 3-18% en
10 peso de la composición total. Al ser liberados del recipiente del aerosol, los vehículos forman productos en espuma fraccionables que son adecuados para la administración tópica.

Típicamente, los diversos constituyentes que se pueden
15 usar en las composiciones dermatológicas son:

- Componentes oleosos, que son constituyentes de la fase hidrofóbica de las diversas formas de composiciones dermatológicas y que pueden estar preparados con uno o más de los siguientes ingredientes adecuados para uso
20 dermatológico o con una mezcla de dos o más de los mismos: aceite de almendra, aceite de castor, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de lino, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de maní, aceite de semilla de amapola,

aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, y aceite de semillas de te), aceites minerales, aceites de grasas, parafina líquida, aceite mineral, miristato de isopropilo, cera de abeja, aceite de algodón, alcohol cetoestearílico, lanolina, parafina blanca blanda, parafina amarilla blanda, aceite de canola, alcohol cetílico (cetanol), aceite de maní, ácido oleico, palmitato de isopropilo, aceite de castor, alcohol estearílico, aceite de jojoba, ácido esteárico y aceites de silicona.

• Componentes grasos, que son constituyentes de la fase hidrofóbica de las diversas formas de composiciones dermatológicas y se pueden usar en combinación con una fase oleosa o en lugar de la misma, incluyen típicamente uno o más ingredientes seleccionados entre cera de abeja, parafina, vaselina, triglicéridos, palmitato de cetilo, aceites vegetales, ésteres sorbitán de ácidos grasos (Span), macrogoles sólidos (polietilenglicoles), y productos de condensación entre ésteres sorbitán de ácidos grasos y óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitán monooleato (Tween). Típicos componentes grasos se pueden seleccionar entre el grupo que comprende vaselina, parafinas, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, lanolina,

y polialquilsiloxanos líquidos. Componentes grasos típicos son, sin limitación, macrogoles sólidos (polietilenglicoles).

5 • Fase acuosa, que constituye la fase hidrofílica y que principalmente contiene agua, solventes hidrofílicos, tensioactivos, emulsionantes, conservantes, reguladores del pH, sabores, colorantes y otros ingredientes hidrofílicos.

10 • Solventes hidrofílicos, que se pueden agregar a la fase acuosa, tales como solventes polares en forma de agua, propilenglicol, glicerol, sorbitol, etanol, alcohol metilado industrial, polietilenglicoles, propilenglicoles, propileno carbonato, y triacetina.

15 • Solventes lipofílicos, que se pueden agregar a la fase lipofílica, tales como solventes no polares en forma de alcohol isopropílico y triglicéridos de cadena media (MCT).

20 • Emolientes, tales como mono, di o triglicéridos de ácidos grasos, y ésteres de ácidos grasos, dodecano, escualano, colesterol, isohehexadecano, isononoato de isosonilo, éteres PPG, vaselina, lanolina, aceite de cártamo, aceite de castor, aceite de coco, aceite de algodón, aceite de semilla de palma, aceite de palma, aceite de maní, aceite de soja, ésteres con polioles de

ácido carboxílico, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

• Emulsionantes (agentes emulsionantes), que se pueden agregar a la fase acuosa o a la fase oleosa: Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más emulsionantes para emulsionar la composición. Como se usa en la presente, el término "emulsionante" significa una molécula anfifílica que posee regiones polares y no polares que están ligadas en forma covalente y tienen la capacidad de reducir la tensión superficial del agua y la tensión de la interfase entre el agua y un líquido no miscible. El término incluye jabones, detergentes, emulsionantes, agentes tensioactivos y similares. El emulsionante puede ser catiónico, aniónico, no iónico o anfotérico. Incluye una amplia variedad de emulsionantes convencionales;

Emulsionantes no iónicos. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, sin limitación, ésteres con polioles incluyendo glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, glicol estearato y monoésteres de ácidos grasos con propilenglicol (propilenglicol estearato, propilenglicol oleato o propilenglicol palmitoestearato)) y ésteres de glicerol (por ejemplo, gliceril estearato, gliceril monooleato,

glicerilmonolaurato, gliceril ricinolato, gliceril monocaprilato);

Derivados del sorbitán que consisten en ésteres de anhídridos cíclicos de sorbitol con un ácido graso (C12-
5 C18). Los derivados del sorbitán se dividen en dos grupos i) ésteres de sorbitán con ácidos grasos (por ejemplo, sorbitán monolaurato, sorbitán monooleato, sorbitán monoestearato (SPAN 60™), sorbitán monopalmitato, sorbitán sesquioleato, sorbitán trioleato
10 o sorbitán triestearato) y ii) ésteres de sorbitán con polioxietileno (por ejemplo, polioxietileno sorbitán monoestearato (TWEEN 60™), polioxietileno sorbitán triestearato (TWEEN 65™), polioxietileno sorbitán monooleato (TWEEN 80™);

15 Los ésteres de polioxetileno (también llamados ésteres de macrogol) son mezclas de ésteres mono o di ácidos grasos (de C12 a C18) de polioxietilenglicol (PEG), por ejemplo, ésteres estearato de PEG (PEG-40, PEG-50 y PEG-55), ésteres laurato, oleato y miristato de
20 PEG;

Los éteres de polioxietileno son éteres de macrogol y alcoholes grasos, como los éteres de los alcoholes: estearílico (emulsionantes estearet), cetosterarílico (emulsionantes cetearet) y oleílo (emulsionantes olet);

Poloxámeros, que son derivados de polioxietileno-polioxipropileno con grupos polioxietileno (por ejemplo, poloxámeros-188);

Éteres nonilfenilo (nonoxinoles) que son
5 nonilfenoles etoxilados;

Propilenglicol diacetato;

Alcohol polivinílico;

Alcanolamidas que se preparan por reacción de
ácidos grasos con mono o dietanolamina;

10 Alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico y
estearato alcohol); glucósidos de alquilo;
poliglucósidos de alquilo; amidas de polihidroxiácido
graso; ésteres de sacarosa; alcanolamidas de ácido
graso; ácidos grasos etoxilados; ácidos alifáticos
15 etoxilados; alcoholes grasos etoxilados (por ejemplo,
octil fenoxi polietoxietanol, disponible bajo el nombre
comercial TRITON X-100 y nonil fenoxi poli(etilenoxi)
etanol, disponible bajo el nombre comercial NONIDET P-
40, ambos de Sigma, St. Louis, MO); alcoholes alifáticos
20 etoxilados y/o propoxilados; glicéridos etoxilados;
copolímeros de bloque etoxilados propoxilados tales como
los tensioactivos PLURONIC y TETRONIC comercializados
por BASF.

Emulsionantes catiónicos. Los ejemplos de emulsionantes catiónicos incluyen, sin limitación: sales de aminas grasas primarias, secundarias o terciarias que optativamente pueden estar polioxialquilenadas; sales de amonio cuaternario, tales como tetraalquilamonio, alquilamidoalquiltrialquilamonio, trialquibencilamonio, trialquilhidroxialquilamonio, o haluros de alquilpiridina (preferiblemente cloruros o bromuros), así como otros contraiones aniónicos, por ejemplo, y sin limitación, alquil sulfatos, por ejemplo, y sin limitación, metosulfato y etosulfato; derivados imidazolínicos; óxido aminas de naturaleza catiónica (por ejemplo, a un pH ácido). Los ejemplos de emulsionantes de óxidos de amina incluyen los que son

5 óxido de laurildimetilamina, óxido de laurilamidopropildimetilamina y óxido de cetilamina.

10

15

Emulsionantes aniónicos. Los ejemplos de emulsionantes aniónicos incluyen, sin limitación, sarcosinatos, glutamatos, alquilsulfatos, alquiletsulfatos de sodio o potasio, alquiletsulfatos de amonio, lauret-n-sulfatos de amonio, lauret-n-sulfatos, isetionatos, gliceriléter sulfonatos, sulfosuccinatos, alquilgliceril éter sulfonatos, fosfatos de alquilo, fosfatos de aralquilo, alquilsulfonatos y

20

aralquilfosfonatos. Estos emulsionantes aniónicos pueden tener un contraión metálico o de amonio orgánico.

Emulsionantes anfotéricos. Los emulsionantes del tipo anfotérico incluyen emulsionantes que tienen grupos
5 de amina terciaria, que pueden estar protonados, así como aminas cuaternarias que contienen emulsionantes zwitteriónicos. Los ejemplos de dichos emulsionantes anfotéricos incluyen, sin limitación: determinadas betaínas, tales como la cocobetaina y
10 cocamidopropilbetaína; monoacetatos, como el lauroanfoacetato de sodio; diacetatos, como el lauroanfoacetato disódico; amino- y alquiloamino-propionatos, como el ácido lauraminopropiónico. Anfotéricos de sulfonato de amonio. Esta clase de
15 emulsionantes anfotéricos se refiere a las "sultaínas" o "sulfobetainas", como la cocamidopropil hidroxisultaína.

Los emulsionantes preferidos son los que tienen un valor de HLB (es decir, balance de hidrofílico a lipofílico) de por lo menos 4 y más preferiblemente de
20 por lo menos 6. Los emulsionantes aún más preferidos son emulsionantes hidrofílicos que tienen un HLB entre 8 y 20, por ejemplo, entre 10 y 20. Los emulsionantes más preferidos tienen un HLB de por lo menos 12, tal como por lo menos 15. En las composiciones de la presente

invención se pueden usar uno o más emulsionantes en el nivel adecuado para obtener el resultado buscado. En una realización preferida, el uno o más emulsionantes están presentes en una cantidad total como mínimo del 0,1 % en peso, más preferiblemente como mínimo del 0,5 % en peso, y más preferiblemente aún, como mínimo del 1,0 % en peso, calculado sobre el peso total de la composición lista para usar. Con el fin de evitar la irritación de un emulsionante en una realización preferida, el emulsionante está presente en una cantidad total de no más del 10 % en peso, más preferiblemente no más del 5 % en peso, más preferiblemente aún, no más del 3 % en peso, y todavía más preferiblemente no más del 2 % en peso, calculado sobre el peso total de la composición lista para usar.

- Espesantes poliméricos que se pueden agregar a la fase hidrofílica; por ejemplo, gomas, tales como acacia, alginatos, carragenina, quitosano, colágeno, tragacanto y xantano; celulosas, tales como carboximetil, hidroximetil, hidroxipropil e hidroxipropilmetil celulosa sódica; ácidos acrílicos, tales como carbómeros y policarbofil; sólidos coloidales, como sílice, arcillas y celulosa microcristalina; hidrogeles tales como alcohol

polivinílico y polivinilpirrolidona; polímeros termorreversibles como poloxámeros.

• Reguladores del pH (agentes amortiguadores) que se pueden agregar a la fase hidrofílica, tales como
5 dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, trietanolamina, hidróxido de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido ortofosfórico, sales fosfato y dietilamina.

• Potenciadores de la permeación, que se pueden
10 agregar a la fase hidrofílica o a la fase lipofílica con el fin de aumentar la penetración de la oxaprozina en el estrato córneo.

• Conservantes, tales como agentes antimicrobianos, por ejemplo cloruro de benzalconio, alcohol bencílico,
15 clorhexidina, imidazolidinil urea, fenol, sorbato de potasio, ácido benzoico, bromopol, clorocresol, ésteres de parabens, fenoxietanol y ácido sórbico.

• Humectantes, como glicerol, glicerina, propilenglicol, sorbitol.

20 • Agentes quelantes, como ácido cítrico y ácido edético.

• Antioxidantes, tales como alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol

butilado, hidroxitolueno butilado, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio

• Agentes de suspensión, que se pueden seleccionar entre el grupo que comprende celulosas y derivados de celulosa tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carragenina, goma acacia, goma arábica, tragacanto, y mezclas de los mismos.

• Agentes formadores de gel (Espesante). Bases de gel y componentes que aumentan la viscosidad (espesantes) adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que comprende parafina líquida, polietileno, aceites de grasas, sílice o aluminio coloidal, jabones de zinc, glicerol, propilenglicol, tragacanto, polímeros de carboxivinilo, silicatos de magnesio-aluminio, Carbopol®, polímeros hidrofílicos, tales como, por ejemplo, almidón, o derivados celulósicos tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, hidrocoloides expansibles en agua, carrageninas, hialuronatos (por ejemplo, hialuronato gel, optativamente con cloruro de sodio), y alginatos incluyendo el propilenglicol alginato. Otros ejemplos más son gomas de polisacáridos de alto peso molecular, como la goma xantano.

En una realización de la invención, en la que la sal soluble en agua de oxaprozina representa un problema para la estabilidad, por ejemplo debido a la separación de fases entre la fase lipofílica y la fase hidrofílica de una emulsión, es importante seleccionar un emulsionante que sea menos sensible a los electrolitos. Por lo tanto, en determinadas realizaciones preferidas, los emulsionantes no iónicos resultan de utilidad en las composiciones. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, sin limitación, ésteres con polioles incluyendo glicoles y ésteres de glicerol; derivados del sorbitán incluyendo ésteres de sorbitán con ácidos grasos y ésteres de sorbitán con polioxietileno; ésteres de polioxietileno; éteres de polioxietileno; poloxámeros; éteres nonilfenilo. Se prefieren los ésteres de sorbitán con ácidos grasos y ésteres de sorbitán con polioxietileno.

La estabilidad física se puede reconocer observando la tendencia a la separación de fases de la emulsión después de someter la emulsión a un estrés físico. Por ejemplo, la emulsión se puede exponer a ciclos repetidos de "congelamiento y descongelamiento", por ejemplo 6 veces, seguidos de centrifugado. Como alternativa, la separación de fases se puede observar después de almacenamiento prolongado de la emulsión a 25°C, 40°C o 60°C durante 1

mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, optativamente después de centrifugar la composición dermatológica.

En determinada realización de la invención, la composición dermatológica es una emulsión de aceite en
5 agua, por ejemplo, suministrada como crema o linimento. La relación entre las fases hidrofílica y lipofílica se adapta con el fin de modificar la difusión/solubilidad de la sal soluble en agua en el estrato córneo. Típicamente, la relación entre la fase hidrofílica y la lipofílica está
10 entre 5:1 y 1:1 en peso, preferiblemente entre 4:1 y 1,4:1 en peso.

Los ejemplos típicos de realizaciones en las que la composición dermatológica se suministra como una emulsión, tal como una emulsión de aceite en agua, abarca a las
15 siguientes.

- entre 0,5 % y 7,5%, preferiblemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende:

- 20 ▪entre 30% y 80%, preferiblemente entre 50 y 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende agua, optativamente un solvente hidrofílico (por ejemplo, glicerol y/o propilenglicol) y un espesante (por ejemplo, goma xantano o Carbopol 2020™); y

▪entre el 20 % y el 70 %, preferiblemente entre el 30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que comprende: un componente graso, un emulsionante o una mezcla de emulsionantes, optativamente uno o más componentes oleosos, y optativamente uno o más solventes lipofílicos,

con la condición de que todos los constituyentes sumen el 100% en peso de la composición.

En una determinada realización de la invención, la composición dermatológica es una emulsión, como una emulsión de aceite en agua, y comprende:

▪entre 0,5% y 7,5%, preferiblemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende:

▪entre el 30% y el 80%, preferiblemente entre el 50 y el 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende entre el 80 y el 95% en peso de agua, optativamente un solvente hidrofílico (por ejemplo, glicerol y/o propilenglicol) y un espesante (por ejemplo, goma xantano o Carbopol 2020™); y

▪entre el 20 % y el 70 %, preferiblemente entre el 30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que

comprende: un componente graso, un emulsionante o una mezcla de emulsionantes, optativamente uno o más componentes oleosos, y optativamente uno o más solventes lipofílicos,

5 con la condición de que todos los constituyentes sumen el 100% en peso de la composición.

Más específicamente, dichas composiciones comprenden:

10 ■entre 0,5% y 7,5%, preferiblemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende:

15 ■entre el 30% y el 80%, preferiblemente entre el 50 y el 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende entre el 80 y el 95% en peso de agua, a solvente hidrofílico (por ejemplo, seleccionado entre propilenglicol, glicerol, sorbitol, etanol, alcohol metilado industrial, polietilenglicoles, propilenglicoles, propileno carbonato y triacetina) y
20 un espesante (por ejemplo, seleccionado entre almidón, derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa), hidrocoloides expansibles en agua, carrageninas, hialuronatos (por ejemplo, gel

hialuronato, optativamente con cloruro de sodio),
alginatos (incluyendo propilenglicol alginato) y gomas
de polisacárido de alto peso molecular (por ejemplo,
goma xantano) y copolímeros entrecruzados de ácido
5 poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 2020™); y

entre el 20 % y el 80 %, preferiblemente entre el
30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que
comprende: un componente graso (por ejemplo,
seleccionado entre grasas animales, glicéridos
10 sintéticos, ceras, lanolina, vaselina,
polialquilsiloxanos y macrogoles sólidos), un
emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no
iónicos (por ejemplo, seleccionado entre poloxámeros,
ésteres de sorbitán con ácidos grasos, y polioxietileno
15 sorbitán monoestearato y mezclas de los mismos),
optativamente uno o más componentes oleosos, y
optativamente uno o más solventes lipofílicos,

con la condición de que todos los
constituyentes sumen el 100% en peso de la
20 composición.

En una realización de interés de la presente
invención, la composición dermatológica es una emulsión,
tal como una emulsión de aceite en agua que comprende:

▪entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado, en donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende uno o más ingredientes aceptables para uso dermatológico;

▪entre el 50 y el 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende entre el 80 y el 95% en peso de agua, un solvente hidrofílico seleccionado entre glicerol y propilenglicol) y un espesante seleccionado entre goma de polisacárido de alto peso molecular (por ejemplo, goma xantano) y copolímero entrecruzado de ácido poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 2020™); y

▪entre el 20 % y el 50 %, preferiblemente entre el 30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que comprende: un componente graso (por ejemplo, seleccionado entre grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, lanolina, vaselina, polialquilosiloxanos y macrogoles sólidos), un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos (por ejemplo, seleccionado entre poloxámeros, ésteres de sorbitán con ácidos grasos, y polioxietileno sorbitán monoestearato y mezclas de los mismos) optativamente un co-emulsionante, optativamente uno o más componentes oleosos, y optativamente uno o más

solventes lipofílicos con la condición de que todos los constituyentes sumen el 100% en peso de la composición.

En otra realización de la invención, la composición dermatológica está esencialmente libre de agua o contiene
5 menos del 20% en peso de agua, preferiblemente menos del 15, tal como el 10% o el 5% en peso de agua. Típicamente, dichas realizaciones comprenden entre 0,5% y 7,5%, preferentemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado, y un
10 vehículo que comprende un solubilizante, tal como transcutool y un componente oleoso, opcionalmente un componente graso, un componente oleoso y un solvente hidrofílico.

Otros ejemplos de composiciones dermatológicas son
15 soluciones, sprays, espumas y aerosoles que puede formular el experto en la ciencia farmacéutica.

Cuando resulte deseable administrar la sal de la invención en el recto, la composición dermatológica puede estar en forma de supositorios, cremas, geles y enemas.
20 Cuando resulte deseable administrar la sal de la invención en la vagina, la composición dermatológica puede estar en forma de pesarios, pesarios moldeados, cápsulas vaginales, comprimidos vaginales y similares.

Otras composiciones dermatológicas que se pueden usar incluyen champús, jaleas, jabones, barras, polvos, películas, apósitos, esponjas, compresas, compresas húmedas, vendas y parches que puede preparar el experto en la ciencia de las formulaciones farmacéuticas. Componentes en polvo adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que comprende alginato, colágeno, lactosa, polvo que puede formar un gel cuando se aplica a una herida (absorbe exudado líquido de la herida).

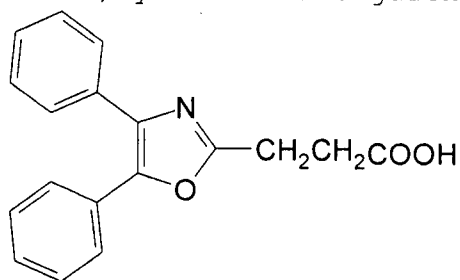
10

En realizaciones preferidas de la invención, la composición dermatológica consiste esencialmente en una sal soluble en agua de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado y uno o más ingredientes o vehículos adecuados para uso dermatológico. Como se usa en la presente, "que consiste esencialmente en" significa que la composición dermatológica puede incluir ingredientes adicionales a la sal soluble en agua de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, pero únicamente si los ingredientes adicionales no alteran esencialmente las características básicas y novedosas del efecto terapéutico de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado es el

20

único ingrediente terapéuticamente activo de la composición dermatológica.

Se debe tener en cuenta que en una realización preferida de la invención, la sal soluble en agua se obtiene con oxaprozina en una forma no derivatizada. Sin embargo, se pueden aplicar compuestos estrechamente relacionados que comparten la misma estructura molecular básica para manejar las enfermedades dermatológicas y para beneficiarse de la forma de sal soluble en agua. Por ello, la invención abarca sales solubles en agua de compuestos estrechamente relacionados con la oxaprozina. El nombre químico de la oxaprozina es ácido 4,5-difenil-2-oxazol-propiónico, y tiene la siguiente estructura química:



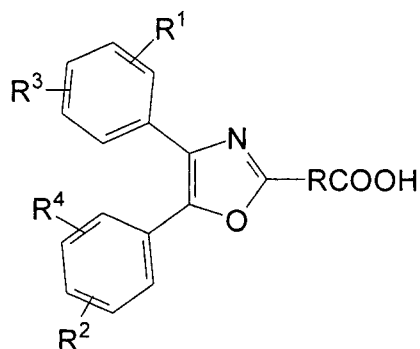
15

Se han descrito diversos derivados de oxaprozina con efecto antiinflamatorio en la literatura de patentes. Los derivados en general, así como su elaboración, están descriptos en la Patente de los EE.UU. N°: US 3.578.671. Los derivados específicos están descriptos en la Patente de los EE.UU. N°: 5.380.738 (4-fluorofenilo y 4-

20

metilsulfonilfenilo), Patente de los EE.UU. N°: 4.659.728 (derivados hidroxí sustituidos), Patente de los EE.UU. N°: 6.090.834 (derivados sulfonil), Patente de los EE.UU. N°: 3.506.679 (derivados 4,5-diariltiazol).

5 Como se usa en la presente, el término "compuestos estrechamente relacionados" incluye compuestos con la fórmula general I:



I

10 y bioisómeros de los mismos.

Dichos compuestos incluyen distintas longitudes de la cadena de carbonos R, lo que implique que el ácido propiónico de la molécula de oxaprozina esté reemplazado por ácido acético o ácido butírico. Además, la cadena R y
15 los dos anillos fenilo pueden estar sujetos a sustitución mediante el reemplazo de uno o más hidrógenos con sustituyentes definidos en la presente. Por último, dichos compuestos incluyen también bioisómeros donde el oxígeno del anillo oxazol está reemplazado por azufre (S) dando un

anillo tiazol. También se puede suministrar un bioisótero reemplazando el grupo ácido carboxílico por un tioácido (COSH).

Como se usa en la presente, el grupo R define
5 principalmente una cadena de carbonos alifáticos recta o ramificada, saturados o insaturados que contiene 2 átomos de carbono. Por lo tanto, se contemplan ácidos n-propiónico, iso-propiónico y propionénico. En realizaciones estrechamente relacionadas, el grupo R define un radical
10 alifático de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado que contiene 1 ó 3 átomos de carbono. Por lo tanto, se contemplan también los ácidos acético, acrílico y butírico.

Por lo tanto, R se puede seleccionar entre C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo, y C₂₋₃-alquinilo. El grupo R se
15 puede derivatizar, incluyendo la sustitución de un átomo de hidrógeno con ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), amino (NH₂), y nitro (NO₂).

Los términos "R¹, R², R³ y R⁴" se usan para definir sustituyentes de los anillos fenilo de fórmula I de modo de
20 definir anillos fenilo no sustituidos, monosustituidos o disustituidos, donde R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes. La frase "radicales fenil mono y disustituidos" designa la sustitución de uno o dos hidrógenos en cada anillo fenilo con R¹ y/o R³ en un anillo e, de manera

independiente del mismo, con R^2 y/o R^4 en el segundo anillo fenilo.

R^1 y R^2 designa de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo, C_{1-6} -alcoxilo, carboxi (CO), carboxialdehído (CHO), carboxi ácido y un derivado del mismo (COR^5), ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxí (OH), hidroxí derivado (O'), amino (NH_2), amino primario (NHR'), amino secundario ($NR'R''$), nitro (NO_2), sulfonilo (HSO_2) y derivado sulfonilo (R^7-SO_2), R^7 designa un sustituyente seleccionado entre C_{1-6} -alquilo, arilo, NH_2 , NHR' , $NR'R''$.

R^3 y R^4 designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo, C_{1-6} -alcoxilo, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, COR^5 , CN, halógeno, OH, O', NH_2 , NHR' , $NR'R''$ y NO_2 . En una realización preferida, R^3 y R^4 designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_{1-6} -alquilo y C_{2-6} -alquenilo. En una realización más preferida, R^3 y R^4 designan, cada uno, hidruro.

Como se usa en la presente, R^5 designa un grupo seleccionado entre hidroxí (OH), derivado hidroxí (OR^6) NH_2 , NHR' , $NR'R''$, SH o SR^6 .

R^6 designa un radical seleccionado entre C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo y arilo.

R' y R" definen el mismo grupo o un grupo diferente seleccionado entre C₁₋₆-alquilo y C₂₋₆-alquenilo.

R⁷ designa un sustituyente seleccionado entre C₁₋₆-alquilo, arilo, NH₂, NHR', NR'R".

5 El término "arilo" significa fenilo, fenilo mono o disustituido, donde uno o dos hidrógenos han sido reemplazados por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcoxilo, carboxi (CO), derivado carboxi (COR'), carboxialdehído
10 (CHO), ácido carboxílico (COOH), derivado carboxilo (COOR') ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), amino (NH₂), amino primario (NHR'), amino secundario (NR'R") y nitro (NO₂). Preferiblemente, el término "arilo" significa fenilo o fenilo mono o disustituido, donde un hidrógeno ha
15 sido reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₁₋₆-alcoxilo, CO, CHO, CN, halógeno, OH, NH₂ y NO₂.

En el contexto de la presente C₁₋₃-alquilo se usa para definir una cadena de carbonos recta o ramificada que tiene
20 de 1 a 3 átomos de carbono y donde la cadena de carbonos está situada entre el anillo oxazol y el grupo COOR⁵, por ejemplo -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-, incluyendo isómeros de los mismos. Del mismo modo, C₂₋₃-alquenilo y C₂₋₃-alquinilo significa una cadena de carbonos alifáticos que contiene 2

o 3 átomos de carbono, por ejemplo -CHCH-, -CC-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂-, incluyendo isómeros de los mismos.

C₁₋₆-alquilo se usa para definir un radical alquilo saturado, de cadena recta o ramificada que contiene el
5 número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, "1-6" significa todos los radicales alquilo desde metilo hasta hexilo, incluyendo todos los isómeros de los mismos, por ejemplo, iso-butenilo. Cuando corresponda, el alquilo puede tener una forma cíclica, tal como ciclohexano.

10 Un C₂₋₆-alquenilo define radicales alquilenos insaturados de cadena recta o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 1- o 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y similares e isómeros de los mismos.

15 Un C₂₋₃-alquinilo define radicales alquinilo insaturados de cadena recta o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 1- o 1-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo y similares e isómeros de los mismos.

20 Un C₁₋₆-alcoxilo significa radicales alcoxi que contienen hasta 6 y preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

Los grupos, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₉-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₉-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo y C₂₋₉-alquinilo optativamente

pueden ser monosustituídos con CN, CO, CHO, COR⁵, halógeno, OH, O' NH₂, NHR', NR'R" y nitro, donde R⁵, R⁶, R' y R" tienen la forma antes definida.

El término halógeno define bromo, cloro, flúor y yodo.

5 El término "hidruro" designa un único átomo de hidrógeno (H).

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, la presente invención también puede incluir los diastereómeros
10 y enantiómeros individuales, que se pueden preparar o aislar usando métodos conocidos por el experto en el arte.

Como se mencionó, en realizaciones preferidas de la invención, la sal monoetanolamina se prepara con oxaprozina.

15 En otras realizaciones de interés, la oxaprozina se suministra como un derivado de acuerdo con la fórmula I. En un grupo de realizaciones, designadas A, R es -CH₂-. En otro grupo de realizaciones, designadas B, R se selecciona entre C₂-alquilo, C₂-alquenilo, y C₂-alquinilo, por ejemplo
20 -CH₂CH₂-, -CHCH-, -CC-. En otro grupo de realizaciones (designadas C), R se selecciona entre C₃-alquilo, C₃-alquenilo, y C₃-alquinilo, por ejemplo -CH₂CH₂CH₂-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂- e isómeros geométricos y estereoisómeros de los mismos. En todas dichas realizaciones (A, B y C), R

puede estar sustituido de forma que un átomo de hidrógeno esté reemplazado con CN, halógeno, OH, NH₂, NO₂, preferiblemente con OH. Además, en dichas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas antes
5 definidas.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, B y C (designadas AA, BA, CA), R² y R⁴ designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C₁₋₆-alquilo, halógeno, OH y O' y R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas antes definidas.
10

En otras realizaciones adicionales de interés de A, B y C (designadas AB, BB y CB), R² y R⁴ es hidruro y R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas antes definidas.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas definidas bajo los respectivos grupos de realizaciones, pero el término "arilo" se usa para denotar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes
15
20 seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcóxilo, CN, CO, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, NHR', NR'R" y NO₂.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R¹, R², R³, R⁴,

R^5 , R^6 , R^7 , R' y R'' tienen las formas definidas bajo los respectivos grupos de realizaciones, pero el término "arilo" se usa para denotar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes
5 seleccionados entre C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH_2 , y NO_2 .

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R^2 y R^4 designan de manera independiente radicales seleccionados entre
10 hidruro, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, CN, COOH, halógeno, OH, NH_2 , NHR, $NR'R''$, NO_2 , HSO_2 , R^7-SO_2 y R^1 , R^3 , R^7 , R' y R'' tienen la forma definida bajo sus respectivas realizaciones.

En otras realizaciones adicionales de interés de A,
15 AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos C_{1-6} -alquilo, C_{1-9} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-9} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo y C_{2-9} -alquinilo optativamente pueden monosustituirse con CN, halógeno, OH, $O'NH_2$, NHR', $NR'R''$ y nitro y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' y R'' tienen la forma definida bajo sus
20 respectivas realizaciones. En dichas realizaciones, el término "arilo" se usa para denotar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH_2 , y NO_2 .

Queda entendido que en otras realizaciones adicionales de interés de todo lo anterior, R es $-\text{CH}_2-$ o C_2 -alquilo o C_2 -alquenilo.

La sal monoetanolamina de la oxaprozina o de un
5 compuesto estrechamente relacionado como se define anteriormente, puede suministrarse en forma de un solvato adecuado para uso farmacéutico, que puede ser un hidrato (que comprende entre medio mol de H_2O hasta aproximadamente 10 moles de H_2O por mol de sal) o comprende otros solventes
10 de cristalización, por ejemplo alcoholes.

Los ejemplos típicos de compuestos relacionados con la oxaprozina son:

- ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico;
- ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;
- 15 ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;
- ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-propiónico;
- ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico;
- ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazol-propanoico;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-
20 oxazolpropiónico;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanoico;

- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-oxazolacético;
- 5 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico;
- 10 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)]-2-oxazolacético;
- 15 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico;
- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico;
- 20 ácido 4-[4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxazolil]-alfa-bromoacético;
- ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il)propiónico;

ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-
propiónico;

ácido 5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2-oxazol-propanoico;

ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-
5 oxazolpropiónico;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-
oxazolacético;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolacético;

10 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolbutanoico;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolpropanoico;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
15 oxazolpropiónico.

En resumen, el término "oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado" incluye compuestos de acuerdo con la fórmula I, que incluye metabolitos de la oxaprozina, bioisómeros de la misma y derivados de la misma, como se
20 definió anteriormente. Los ejemplos de metabolitos de la oxaprozina son oxaprozina hidroxil sustituida, es decir ácido 5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2-oxazolpropanoico, ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazolpropanoico y ácido 4-(4-

hidroxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-2-oxazolpropanoico, como se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 4.659.728.

Debe entenderse que una realización de interés de la invención abarca composiciones dermatológicas que comprenden i) una sal monoetanolamina de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado; y ii) un vehículo que comprende uno o más excipientes o vehículos adecuados para uso dermatológico como se mencionó anteriormente.

De acuerdo con el efecto superior de la sal monoetanolamina, otro aspecto de la invención se refiere a la sal monoetanolamina de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado.

La sal monoetanolamina de oxaprozina de la invención se puede obtener por métodos conocidos por se.

Un aspecto de la invención se refiere a un ventajoso método para preparar la sal de la invención que comprende disolver oxaprozina y monoetanolamina en un solvente o mezcla de solventes en los que ambos son solubles, mezclar las soluciones de los compuestos individuales y posteriormente precipitar la sal, optativamente removiendo el solvente por evaporación u optativamente por enfriamiento de la solución. Los rendimientos obtenidos con este procedimiento son muy altos y la facilidad de manipulación hace que el precio de elaboración sea bajo.

Los ejemplos de solventes adecuados para el procedimiento de elaboración de la invención incluyen: alcoholes tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, 5 metanol o etanol, éteres tales como éteres dialquilo inferiores, por ejemplo, dietil éter, éteres cíclicos como dioxano o tetrahidrofurano, cetonas tales como dialquilo cetonas inferiores, por ejemplo, acetona, ésteres de ácido carboxílico como ésteres alcano de ácido carboxílico, por 10 ejemplo, acetato de etilo, amidas tales como N,N-dialquilamidas inferiores, por ejemplo, N,N-dimetil formamida, sulfóxidos tales como dialquilo sulfóxidos inferiores, por ejemplo, dimetil sulfóxido, o mezclas de los mismos o mezclas de los mismos con agua.

15 *Usos y métodos*

De acuerdo con la presente invención, las composiciones dermatológicas de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias, preferentemente donde al menos una, 20 preferentemente donde al menos dos de las enzimas proteína tirosina quinasa Syk, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y PDE-IV cumple una función interviniendo en las enfermedades dermatológicas inflamatorias. La hipótesis general es que dichas enfermedades dermatológicas inflamatorias están

causadas por una reacción inicial de hipersensibilidad en la piel, como las reacciones cutáneas de alergia tipo I o de alergia tipo IV.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención se relaciona con el tratamiento de una enfermedad dermatológica, preferentemente una enfermedad dermatológica inflamatoria, y la invención provee un método para tratar una enfermedad dermatológica inflamatoria, en particular eczemas, que comprende la administración tópica sobre la piel de un sujeto una composición dermatológica de esta invención.

Aún otro aspecto se relaciona con el uso de una composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento que será aplicado tópicamente a la piel para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como para el tratamiento de la inflamación en una enfermedad dermatológica, en particular para el tratamiento de eczemas.

De acuerdo con la presente invención, la enfermedad dermatológica inflamatoria a tratar abarca aquellas en las que por lo menos una de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y PDE-IV juega un papel en la mediación de las enfermedades dermatológicas inflamatorias. La hipótesis general es que

dichas enfermedades dermatológicas inflamatorias están causadas por una reacción inicial de hipersensibilidad en la piel, como las reacciones cutáneas de alergia tipo I o de alergia tipo IV.

5 Por ello, aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para la inhibición de una o más de las enzimas seleccionadas entre la proteína tirosina quinasa Syk; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y/o PDE-IV en las células inflamadas de la piel de un sujeto que ha
10 sido diagnosticado con una enfermedad dermatológica inflamatoria, que comprende administrar por vía tópica sobre la piel de dicho sujeto una composición dermatológica de esta invención.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con el
15 uso de una composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento que será aplicado tópicamente a la piel para inhibir una o más de las enzimas seleccionadas entre la proteína tirosina quinasa Syk; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y/o PDE-IV en células
20 inflamadas de la piel de un sujeto que ha sido diagnosticado con una enfermedad dermatológica inflamatoria.

De acuerdo con el principio farmacológico subyacente de la invención, la administración de la composición

dermatológica sobre la piel permite aliviar, remover o prevenir eficazmente los síntomas específicos causados por la inflamación o la reacción de hipersensibilidad en un sujeto que ha sido diagnosticado o que sufre de una
5 enfermedad dermatológica inflamatoria. Por ejemplo, el prurito es un síntoma predominante y sumamente molesto en muchas enfermedades inflamatorias.

Por ello, un aspecto importante de la invención se relaciona con el tratamiento o la prevención de prurito y
10 opcionalmente otros síntomas significativos asociados con o causados por una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como, en particular, eczemas.

Por lo tanto, la invención provee un método para aliviar, remover o prevenir uno o más de los síntomas en la
15 piel seleccionados entre prurito; eritema; y/o descamación en un sujeto que sufre de una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como, en particular, un sujeto que sufre de eczema. El método comprende administrar tópicamente sobre la piel de un sujeto una composición dermatológica de
20 la invención.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con el uso de una composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento que será administrado por vía tópica sobre la piel para aliviar, remover o prevenir uno o

más de los síntomas en la piel seleccionados entre prurito; eritema; y/o descamación en un sujeto que sufre de una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como, en particular, un sujeto que sufre de eczema.

5 En el contexto de la presente invención, el término "una enfermedad dermatológica inflamatoria" se usa para definir una enfermedad dermatológica en la cual por lo menos una de las enzimas seleccionadas del grupo que consiste en proteína tirosina quinasa SYK, proteína
10 tirosina quinasa ZAP-70 y enzima PDE-IV juegan un papel en la mediación de la enfermedad dermatológica.

La frase "donde al menos una de las enzimas seleccionadas del grupo que consiste en proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y enzima PDE-
15 IV juegan un papel en la mediación de la enfermedad dermatológica" se usa para definir diversas enfermedades dermatológicas en las cuales juega un papel la sobreexpresión o la cantidad excesiva de estas enzimas. Las siguientes enfermedades dermatológicas se ofrecen como
20 ejemplos no limitativos de dichas enfermedades dermatológicas: acne vulgaris, eczema del adulto, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, dermatitis atópica,

carcinomas, eczema infantil, dermatitis crónica de manos o
 pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema
 discoide, reacciones cutáneas inducidas por drogas,
 dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide,
 5 eczema, epidermolisis ampollosa, eritrodermia, eritema
 nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis
 de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema del lactante,
 queratocono, queratosis pilar, líquen simple crónico,
 líquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por
 10 sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis,
 pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis,
 prurigo nodular, rosácea, escabiosis, dermatitis
 seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjogren,
 dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo,
 15 quemadura solar, lupus eritematoso sistémico cutáneo,
 vitiligo y urticaria.

La frase "tratar la inflamación de una enfermedad
 dermatológica" se usa para definir que el tratamiento como
 se describe en la presente, reduce, remueve o previene la
 20 inflamación asociada con, o causada por, una enfermedad
 dermatológica. Los signos característicos de inflamación en
 una enfermedad dermatológica comprenden edema, eritema y
 descamación, que se pueden reducir, remover o prevenir con
 esta invención.

La frase "formulada para una administración tópica sobre la piel" y administración tópica se refieren a términos intercambiables que abarcan la formulación del ingrediente activo de esta invención (oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado) en una forma de dosificación que se pueda aplicar sobre la piel de un sujeto y que da como resultado la presencia local del ingrediente activo en la piel. La frase "presencia local del ingrediente activo en la piel" pretende incluir la administración tópica del ingrediente activo a la piel con el supuesto que la absorción sistémica del ingrediente activo es limitada o nula. Por consiguiente, se pretende que menos que un 25% en peso, tal como menos que un 20% en peso, tal como menos que un 15% en peso, tal como menos que un 10%, 8%, 5% y 3% en peso, del ingrediente activo administrado tópicamente ingrese en el torrente sanguíneo o se recupere en orina y heces. Las formas de dosificación para la aplicación tópica a la piel abarca típicamente emulsiones (cremas), ungüentos, geles, linimentos, polvos y soluciones.

El término "células de la piel" abarca las células presentes en el estrato córneo, dermis y epidermis. Al considerar enfermedades dermatológicas inflamatorias, dichas células pueden incluir células que constituyen la

inflamación en la piel, como Células T, macrófagos, mastocitos, células de Langerhans y neutrófilos.

El término "piel" comprende la piel de todo el cuerpo, incluido el cuero cabelludo, la frente, la cabeza, brazos, 5 piernas, pechos, etcétera. El término "piel" también incluye diversas capas de la piel, como el estrato córneo, la epidermis y la dermis.

El término "sujeto" a los fines del tratamiento incluye a cualquier sujeto, pero preferiblemente es un 10 sujeto que necesita el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria. A los fines de la prevención, el sujeto es cualquier sujeto, y preferiblemente es un sujeto que está en riesgo o que está predispuesto al desarrollo de una enfermedad dermatológica inflamatoria. El 15 sujeto es típicamente un animal y, más típicamente aún, es un mamífero. "Mamífero", como se usa en la presente, se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, animales domesticados y de granja, de zoológico, para deportes o mascotas domésticas, 20 tales como perros, caballos, gatos, ganado, etc. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. Típicamente, un sujeto es un humano diagnosticado o que padece diversas formas de eczemas, tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eczemas de las manos. En realizaciones

preferidas el sujeto es un ser humano, un perro, un gato o un caballo.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", como se usan en la presente, incluyen aliviar o suprimir
5 una enfermedad dermatológica inflamatoria o sus síntomas concomitantes y aliviar o erradicar la causa en sí de la enfermedad.

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usan en la presente, se refieren a un
10 método para retardar o impedir el desencadenamiento de síntomas de una enfermedad dermatológica inflamatoria, por ejemplo, prevenir la reaparición de inflamación o prurito.

En realizaciones de interés de la presente invención, el tratamiento o la prevención de enfermedades
15 dermatológicas inflamatorias comprende la inhibición de una o más de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y/o PDE-IV en células inflamadas de la piel de dicho sujeto. Como lo reconoce el inventor de la presente, el tratamiento de una enfermedad
20 dermatológica inflamatoria mejora cuando se inhiben múltiples blancos y no un único blanco, por cuyo motivo una realización mejorada de la invención preferiblemente se refiere al tratamiento de enfermedades dermatológicas en las que juegan un papel por lo menos dos de las enzimas

antes mencionadas, como la proteína tirosina quinasa SYK y la proteína tirosina quinasa ZAP-70, la proteína tirosina quinasa SYK y la enzima PDE-IV; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la enzima PDE-IV.

5 Para suministrar un principio general de tratamiento para enfermedades dermatológicas, por ejemplo para los eczemas, puede ser ventajoso inhibir todas las enzimas antes mencionadas.

Tales realizaciones interesantes de la invención se
10 relacionan con el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias, donde las reacciones de hipersensibilidad forman parte de su patología, como particularmente las reacciones alérgicas de tipo IV o de tipo I. Los ejemplos actualmente interesantes de tales
15 enfermedades dermatológicas son eczemas y dermatitis, tal como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eczema de las manos.

La palabra "eczema" quiere decir "desborde", lo que describe parte de los cambios inflamatorios mencionados. En
20 cierta medida, las palabras eczema y dermatitis se usan indistintamente porque en ambos cuadros aparecen en la piel inflamaciones de tipo similar.

Eczema se refiere a varios cuadros que comparten un patrón de cambios en la superficie de la piel. El eczema

aparece como un episodio de inflamación de la piel que puede presentar picazón, descamación y eritema de la piel. Cuando se convierte en un cuadro prolongado (eczema crónico), lleva al engrosamiento de la piel, la
5 descamación, la formación de escamas, la sequedad y cambios en la coloración. Hay muchos tipos de eczema, de acuerdo con la causa, la forma y la localización del exantema. La mayoría tienen relación con alergias o con el contacto con compuestos químicos irritantes. Algunos están asociados con
10 o son causados por cuadros médicos subyacentes que provocan retención de líquido en las piernas.

El término "dermatitis" se usa para definir la inflamación que afecta la epidermis y la dermis superficial y que se caracteriza por presentar una piel enrojecida y
15 caliente. A veces, la dermatitis también presenta edema que produce vesículas intradérmicas; exudado de líquido en la superficie, costras, descamación y fisuras.

Los eczemas se dividen en eczemas endógenos y eczemas exógenos. Los eczemas endógenos abarcan por lo menos la
20 dermatitis atópica, incluyendo diversas formas de la misma (eczema infantil, eczema infantil, eczema del adulto, queratosis pilar, ictiosis vulgar), pomfolix, eczema discoide y eczema numular. Los eczemas exógenos abarcan por lo menos la dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de

contacto irritativa, eczema de las manos. Además, el término "eczema" abarca también la dermatitis por estasis, el eczema asteatósico, el líquen simple crónico, la psoriasis, la dermatitis seborreica y la seborrea.

5 Por lo tanto, en realizaciones de interés de la presente invención, la enfermedad dermatológica se refiere a diversos tipos de eczemas que comprenden por lo menos los siguientes cuadros: dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la infancia, eczema de
10 adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis por sobretratamiento, eczema asteatósico, dermatitis por estasis, líquen simple
15 crónico, prurigo nodular, dermatitis seborreica, seborrea y psoriasis.

 En realizaciones más preferidas de la invención, la enfermedad dermatológica se refiere a dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la
20 infancia, eczema de adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis por sobretratamiento y eczema de las manos.

De acuerdo con el principio farmacológico subyacente de esta invención, los métodos y los usos de la invención comprenden la inhibición de una o más de las enzimas seleccionadas del grupo formado por la proteína tirosina quinasa Syk; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la
5 enzima PDE-IV en células inflamadas de la piel de un sujeto que ha sido diagnosticado con o que sufre de o que tiene riesgo de desarrollar una enfermedad dermatológica inflamatoria.

10 De acuerdo con la invención, la composición dermatológica también se puede aplicar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de prurito en la piel. Es decir que la invención también abarca un método para tratar prurito en la piel, que comprende administrar a la
15 piel de un sujeto que lo necesita la composición dermatológica de esta invención.

El término "prurito" es intercambiable con el término "picazón" y define una sensación bien conocida asociada con el deseo de rascarse. La sensación asociada con el prurito
20 es diferente del dolor, si bien el prurito y el dolor pueden ser provocados por una variedad de estímulos químicos, mecánicos, térmicos o eléctricos. El prurito y el dolor se diferencian en que (1) el prurito, a diferencia del dolor, solo puede ser evocado desde las capas

superficiales de la piel, mucosas y conjuntiva, y (2) habitualmente prurito y dolor no aparecen simultáneamente en la misma región de la piel. Por ejemplo, la aplicación de histamina a la piel produce prurito, pero no produce dolor. Asimismo, el prurito y el dolor se tratan mediante principios farmacológicamente diferentes, ya que el prurito parece ser insensible al tratamiento con opiáceos y drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID), en tanto que ambos tratamientos son eficaces para el dolor. Por último, el prurito aparece únicamente en la piel; el dolor proviene también de estructuras más profundas. El prurito puede estar localizado en diversas áreas bien definidas de la piel, como la piel del tobillo, muñeca, labios, manos, tórax y zonas similares, o bien puede ser un prurito generalizado que no está localizado en ninguna región en particular de la piel.

El prurito un síntoma predominante de los eczemas antes mencionados y el inventor de la presente ha demostrado el alivio completo de este síntoma en sujetos que padecen diversos tipos de eczemas mencionados en esta memoria descriptiva, particularmente dermatitis de contacto y dermatitis atópica. Además, el prurito asociado con mordeduras de insectos era aliviado por completo después de la aplicación tópica de la composición dermatológica.

En términos generales, el prurito puede estar asociado a una plétora de enfermedades dermatológicas, de manera independiente de su naturaleza o del grado en que la inflamación o las reacciones de hipersensibilidad formen parte de la patología. Ejemplos no limitativos de dichas enfermedades dermatológicas son: acné vulgaris, eczema del adulto, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema infantil, dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema discoide, reacciones cutáneas inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide, eczema, epidermolisis ampollosa, eritrodermia, eritema nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema del lactante, queratocono, queratosis pilar, líquen simple crónico, líquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis, prurigo nodular, rosácea, escabiosis, dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjogren, dermatitis por estasis, lupus eritematoso

cutáneo subagudo, quemadura solar, lupus eritematoso sistémico cutáneo, vitiligo y urticaria.

Las causas dermatológicas del prurito a menudo se relaciona con las reacciones de hipersensibilidad en la
5 piel o con reacciones alérgicas, tales como las reacciones de alergia de tipo I o de tipo IV en la piel. Por consiguiente, el prurito se puede asociar con la dermatitis atópica y los diversos tipos de la misma (dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la
10 infancia, eczema de adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular) y las reacciones alérgicas de contacto, tales como con la dermatitis de contacto y los diversos tipos de la misma (dermatitis de contacto
15 alérgica, dermatitis de contacto irritante y dermatitis por sobretratamiento).

Típicamente, el prurito es un síntoma desagradable de mordeduras y picaduras de insectos, penfigoide ampollosa, linfoma de células T cutánea, dermatitis herpetiforme,
20 foliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis (infestación por piojos), prurigo nodular, psoriasis, escabiosis, quemaduras de sol, urticaria y eczema xerótico.

Por ello, en una realización preferida de la invención, el tratamiento de prurito en la piel está asociado con o es causado por mordeduras de insecto (tal como una inflamación por una mordedura de insecto),
5 picaduras de insecto, penfigoide ampollosa, linfoma de células T cutánea, dermatitis herpetiforme, folliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis (infestación por piojos), prurigo nodular, escabiosis, quemaduras de sol y urticaria.

10 Aún otras realizaciones se refieren al tratamiento o la prevención de eczemas y dermatitis que no comprenden típicamente una reacción de hipersensibilidad, tal como eczema asteatósico incluyendo prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea.

15 En otras realizaciones adicionales de la invención, el prurito es un síntoma de:

1) exposición al calor, por ejemplo la que tiene como resultado una urticaria colinérgica (respuesta a baños calientes, fiebre, ejercicio) y la miliaria rubra
20 (sudamina);

2) exposición ocupacional, como la causada por fibra de vidrio, monotioglicolato de glicerilo, metil metacrilato (por ejemplo, plexiglas), bicromato de potasio en cementos y tinturas, rosina o resinas epoxi en adhesivos y caucho;

3) medicaciones sistémicas como los agentes antimicóticos, por ejemplo fluconazol (Diflucan), itraconazol (Sporanox), ketoconazol (Nizoral), aspirina, vitaminas del grupo B, incluyendo niacinamida, 5 hipersensibilidad medicamentosa al rifampin (Rifadin), vancomicina (Vancocin), nitratos (conservantes de alimentos), quinidina y narcóticos espinales (prurito que afecta cara, cuello y parte superior del tórax);

4) exposición al agua, como la que tiene como 10 resultado el prurito acuagénico (asociado con policitemia vera, picazón dentro de los 15 minutos de cualquier contacto con el agua), urticaria colinérgica (en respuesta al agua caliente), policitemia vera, prurito del nadador (erupción de siete días después de nadar en aguas 15 abiertas).

Por lo tanto, en otras realizaciones relevantes de la invención, el prurito está asociado con, o es causado por, medicaciones sistémicas y la exposición al agua.

20 Además, el prurito puede ser causado por una enfermedad sistémica subyacente. Existe una amplia variedad de enfermedades sistémicas que puede causar prurito generalizado sin lesiones de piel diagnósticas.

Por ello, la invención abarca el tratamiento de prurito asociado con, o causado por, enfermedades sistémicas seleccionadas entre diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastorno de la glándula paratiroides, 5 síndrome carcinoide, enfermedad hepática, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva (en el tracto biliar o extrahepática), cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas, insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia vera, déficit de hierro, 10 enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, linfosarcoma, leucemia crónica, mielomatosis, paraproteinemia, enfermedad de los mastocitos, VIH, enfermedad de Sezary (linfoma de células T), leucemia, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoide, gammapatía benigna, 15 mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de diversos órganos, tumor del cerebro, esclerosis múltiple y tumores cerebrales.

Además, la invención provee composiciones 20 dermatológicas que además comprenden un agente de tratamiento dermatológico para mejorar el efecto de la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado.

Los ejemplos típicos de agentes terapéuticos dermatológicos son antihistamínicos, agentes

antibacterianos, agentes antimicóticos, agentes antipruriginosos, agentes antivirales, agentes para combatir parásitos, agentes antiinflamatorios esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes anestésicos, agentes queratolíticos, agentes para combatir los radicales libres, agentes quelantes metálicos, agentes anticaspa, agentes antiacné vulgar, antagonistas de la sustancia P o la bradiquinina o inhibidores de la NO-sintetasa.

10 La invención se describe además mediante los ejemplos.

El ejemplo 1 describe una formulación típica de una composición dermatológica de oxaprozina en la forma de su sal soluble en agua (sal monoetanolamina) y la formación de la sal soluble en agua de oxaprozina.

15 Los ejemplos 2, 3 y 4 demuestran el efecto beneficioso de la aplicación tópica de oxaprozina (como una sal soluble en agua) en el tratamiento de prurito asociado con la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, una inflamación por mordeduras de insectos y la psoriasis,
20 respectivamente.

El ejemplo 5 demuestra las nuevas propiedades farmacológicas de la oxaprozina, que no se pudieron demostrar con Bufexamac, que únicamente inhibe la enzima PDE-IV.

El ejemplo 6 demuestra el significativo efecto de la oxaprozina en la prevención y tratamiento de la dermatitis de contacto experimental en forma dosis dependiente y con un efecto más potente que el observado con betametasona 17-valerato.

El ejemplo 7 demuestra que la oxaprozina es capaz de inhibir la formación de edema auricular en un modelo experimental de dermatitis de contacto, pero que dicho efecto no se pudo observar con Bufexamac.

El ejemplo 8 demuestra que la oxaprozina resulta segura cuando se aplica tópicamente a la piel y no causa reacciones de sensibilización, fototoxicidad ni irritación dérmica aguda, incluso cuando se la aplica en altas dosis.

El Ejemplo 9 demuestra que una emulsión de oxaprozina (Ejemplo 1) presenta una buena tolerancia cutánea aún cuando se aplica consecutivamente a una concentración del 5% por 28 días.

Los ejemplos 10 y 11 se refieren a la evaluación clínica del efecto de la oxaprozina en el tratamiento del eczema de las manos y la dermatitis de contacto, respectivamente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

La sal monoetanolamina de oxaprozina se preparó de acuerdo con el siguiente método ventajoso:

5 Se disolvieron 10,0 g de oxaprozina en 230 ml de acetato de etilo bajo calentamiento suave.

Se disolvieron 2,3 g de monoetanolamina en 30 ml de acetato de etilo y se agregó a la solución de oxaprozina bajo agitación. Al cabo de pocos segundos se pudo observar
10 un precipitado significativo. Se dejó enfriar la solución durante 60 minutos y la sal se separó por filtración y se secó.

Se preparó una composición farmacéutica tópica de acuerdo con la invención disolviendo 2,5% o 5,0% de la sal
15 monoetanolamina de oxaprozina en la fase acuosa de la emulsión tópica con la siguiente composición (p/p):

Fase hidrofóbica

	Tween 80 TM (Polioxietileno sorbitán monooleato)	1%
	Span 60 TM (emulsionante del tipo sorbitán éster)	2%
20	Triglicéridos de cadena mediana (MCT)	20%
	Vaselina, blanca	10%
	Parafina, liviana	10%
	Cetanol	4%

Fase hidrofílica

	Oxaprozina, sal monoetanolamina	2.5%
	Agua	42.5%
	Goma xantano	0.5%
	Glicerol	2 %
5	Propilenglicol	2%
	Alcohol bencílico	0.5%

El emulsión se preparó calentando primero la fase lipofílica y parte de la fase hidrofílica (goma xantano y agua) a 70 grados Celsius, y mezclando. El remanente de la
 10 fase hidrofílica se calienta a 50°C y se agrega posteriormente, enfriando todo bajo agitación.

Ejemplo 2

Un sujeto varón de 71 años estaba afectado por una dermatitis de contacto irritativa desde hacía más de 5
 15 años. La dermatitis aparecía habitualmente en las piernas. Los síntomas de la dermatitis eran eritema, descamación y prurito intenso.

Durante los últimos 5 años, el sujeto había sido tratado regularmente con potentes corticoides tópicos, que
 20 tuvieron un efecto terapéutico relativamente bueno sobre el eritema, pero ningún efecto a corto plazo sobre el prurito. Durante una exacerbación de la dermatitis, asociada con intensa picazón, el sujeto inició un tratamiento con la emulsión de acuerdo al ejemplo 1 que contenía 5,0% de la

sal monoetanolamina de oxaprozina. El sujeto experimentó un alivio inmediato y completo del prurito 20 minutos después de la aplicación de la emulsión del ejemplo 1. Para mantener este nivel de eficacia, el sujeto tuvo que volver
5 a aplicar la emulsión tres veces diarias el primer día y dos veces diarias a lo largo de las dos semanas siguientes, durante las cuales se fueron reduciendo gradualmente el eritema y la descamación. Al cabo de 14 días de tratamiento, el eritema había desaparecido por completo y
10 el tratamiento fue interrumpido. Dos semanas después, el eritema todavía no había reaparecido. Esto indica un buen efecto terapéutico sorprendente, no solamente sobre el prurito, sino también sobre la enfermedad de base.

Una mujer de 31 años venía sufriendo dermatitis
15 atópica durante por lo menos 2 años. La dermatitis aparecía en la cara y en más del 30% del cuerpo y estaba caracterizada por eritema e intenso prurito. La sujeto había sido tratada periódicamente con hidrocortisona ungüento o pimecrolimus crema, con algún efecto sobre el
20 eritema, pero sin efecto a corto plazo sobre el prurito.

Durante una exacerbación de la dermatitis con intenso prurito, la sujeto fue tratada con la emulsión de acuerdo al ejemplo 1 que contenía 2,5% de la sal monoetanolamina de oxaprozina. Quince minutos después de la aplicación de la

emulsión, la sujeto experimentó un completo alivio del prurito, que duró 8 horas. Durante la semana siguiente, el tratamiento se repitió cuando fue necesario, 1-3 veces diarias y en cada oportunidad se observó una recuperación
5 total del prurito. Durante la semana de tratamiento también se observó una significativa mejoría del eritema, indicando un efecto terapéutico sorprendentemente bueno, no sólo sobre el prurito, sino también sobre la enfermedad de base.

10 **Ejemplo 3**

Se trató una mujer de 37 años de edad, que previamente había experimentado inflamación por mordeduras de insectos en la piel con prurito y edema como síntomas predominantes, con la emulsión de acuerdo con el ejemplo 1 que contiene un
15 2.5% de la sal de monoetanolamina de oxaprozina después de la picadura por un mosquito. Este tratamiento alivió por completo el prurito 20 minutos después de aplicar la emulsión y el edema desapareció durante la noche. Por el contrario, el tratamiento de ataques previos por mosquitos
20 con un ungüento de hidrocortisona no redujo satisfactoriamente el prurito y el edema.

Ejemplo 4

Un sujeto de 32 años padecía psoriasis en placas desde hacía más de dos años. La enfermedad se manifestaba en los

codos, con eritema, descamación e intenso prurito. Durante una exacerbación de los síntomas, el sujeto inició una semana de tratamiento dos veces diarias con la emulsión de acuerdo con la reivindicación 1 que contenía 5,0% de la sal
5 monoetanolamina de oxaprozina. El sujeto experimentó un alivio inmediato y significativo del prurito después del primer tratamiento. Este nivel de eficacia se mantuvo durante toda la semana de tratamiento. Además, se observó una reducción significativa del eritema y la descamación.
10 Nuevamente, esto indica un efecto terapéutico sorprendentemente bueno, no sólo sobre el prurito, sino también sobre la enfermedad de base.

Ejemplo 5

El potencial antiinflamatorio de la oxaprozina se
15 determinó evaluando la actividad inhibidora de la oxaprozina contra las enzimas *fosfodiesterasa PDEIV*, la *proteína tirosina quinasa SYK* y la *proteína tirosina quinasa ZA70 (ZAP-70)*. Los ensayos enzimáticos fueron realizados por MSD Pharma Services.

20 Las siguientes concentraciones de oxaprozina (como la sal monoetanolamina) tuvieron como resultado una inhibición del 50% de las siguientes enzimas (IC_{50});

Enzima	N° de	IC_{50}
---------------	--------------	-----------------------------

MDS Pharma**Service:**

Fosfodiesterasa PDE IV		154000	22 µM
Proteína	tirosina	155761	28 µM
quinasa, SYK			
Proteína	tirosina	155987	38 µM
quinasa, ZA70 (ZAP-70)			

En comparación, Bufexamac sólo exhibe efecto inhibitor sobre la enzima PDE-IV.

Ejemplo 6

- 5 Detección del efecto antiinflamatorio en el ensayo de edema auricular en ratón inducido por oxazolona.

La actividad antiinflamatoria de la oxaprozina se evaluó mediante la administración tópica de oxaprozina en la inflamación auricular en ratón inducida por oxazolona.

- 10 Este método de detección se emplea comúnmente para detectar y evaluar drogas anti-inflamatorias, en particular con respecto a la inflamación observada en la dermatitis de contacto. Se usó betametasona-17 valerato como control positivo.

- 15 La oxaprozina en la forma de la sal monoetanolamina se administró tópicamente como dilución en acetona en una cantidad de 250-1000 µg/oreja. La betametasona se

administró tópicamente en cantidades de 20 µg/oreja. La betametasona que se aplicó fue la forma comercial Celestone valerato® 0,1%.

Procedimiento del ensayo

5 Día 0

Todos los grupos fueron inmunizados con 20 µl de oxazolona al 1,6% en etanol 96% (p/v) en la oreja izquierda y la oreja derecha.

Día 7

10 Se midió el espesor de la oreja de todos los ratones en el lado izquierdo y el derecho con un instrumento de medición electrónico. Todos los grupos fueron estimulados con 20 µl de oxazolona (1,6% en etanol 96% (p/v)) en la oreja izquierda y la oreja derecha. Se administraron
15 soluciones de vehículo (acetona) o del artículo del ensayo 20 minutos antes y 20 minutos después de la estimulación con oxazolona.

Día 8

20 24 horas después de la estimulación con oxazolona, se midió el espesor de la oreja de todos los ratones con un instrumento de medición electrónico.

Los grupos, dosis y número de animales son los siguientes:

Grupo	Droga	Dosis	Nº de animales
1	Vehículo, acetona	-	1-10
2	Monoetanolamina oxaprozina	1000µg/oreja	11-20
3	Monoetanolamina oxaprozina	500µg/oreja	21-30
4	Monoetanolamina oxaprozina	250µg/oreja	31-40
5	Betametasona 17- valerato	20µg/oreja	41-50

Se calcularon el espesor medio de las orejas y las desviaciones estándar. La hinchazón de la oreja se calculó como la diferencia entre el espesor de la oreja el día 7 y el día 8. La inhibición porcentual de la hinchazón de la oreja se evaluó como la diferencia entre la hinchazón media de la oreja en el grupo 1 y la hinchazón media de la oreja en los grupos 2 a 5, expresada como porcentaje.

10 Estadísticas

Se evaluó la significación de las diferencias en la hinchazón de la oreja entre el grupo tratado con vehículo y los otros grupos empleando un método de análisis

estadístico no paramétrico, la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación requerido fue $p < 0,05$.

Resultados

La estimulación con oxazolona provocó una inflamación en las orejas, que fue significativa en el grupo tratado con vehículo a las 24 horas, ya que las orejas aparecieron hinchadas y de color rojo brillante. Los artículos evaluados previnieron en cierto grado la reacción. No se observaron reacciones adversas a ninguno de los artículos ensayados.

Hinchazón de la oreja

En la siguiente tabla figuran las diversas concentraciones de los artículos evaluados y la inhibición de la hinchazón de la oreja:

Droga	Dosis	% de inhibición de la hinchazón de la oreja	Prueba U de Mann-Whitney
Vehículo, acetona	-	-	-
Monoetanolamin a oxaprozina	1000µg/oreja	95	$P < 0,001$
Monoetanolamin	500µg/oreja	77	$P < 0,001$

a oxaprozina			
Monoetanolamin a oxaprozina	250µg/oreja	53	P<0,001
Betametasona 17-valerato	20µg/oreja	66	P<0,001

Conclusión

La sal monoetanolamina de oxaprozina de la invención exhibió una inhibición de la hinchazón de la oreja dependiente de la dosis y altamente significativa. La inhibición observada con la dosis más alta fue significativamente mayor que la inhibición obtenida con betametasona 17-valerato en la dosis para uso clínico.

Los datos indican que la sal monoetanolamina de oxaprozina de la invención posee un potente efecto supresor sobre la dermatitis de contacto.

Ejemplo 7

Comparación entre oxaprozina y bufexamac en el ensayo de edema auricular de ratón inducido por oxazolona.

La actividad antiinflamatoria de la oxaprozina en comparación con bufexamac se evaluó usando el mismo método de ensayo que el descrito en el Ejemplo 6. Los dos artículos del ensayo se aplicaron en dosis de 500 µg/oreja y disueltos en etanol 96%. La betametasona, como control

positivo, se administró tópicamente en cantidades de 20 µg/oreja.

Resultados:

La oxaprozina exhibió una inhibición estadísticamente significativa de la formación de edema en la oreja, pero el
5 bufexamac no inhibió en absoluto la formación de edema en la oreja.

Ejemplo 8

Irritación dérmica aguda

10 Se preparó una muestra de oxaprozina como sal monoetanolamina en dos concentraciones (2,5% y 5% en peso) mediante dilución con agua y se ensayó su efecto de irritación dérmica aguda.

Procedimiento:

15 La muestra se aplicó en dosis de 0,5 ml, sobre un área no lesionada de la piel del flanco derecho de cada animal. El parche se fijó con una tira de tela adhesiva para uso quirúrgico.

En el flanco izquierdo, un área no tratada sirvió como
20 control.

Se evaluaron las reacciones cutáneas al cabo de 1 hora y después a las 24, 48 y 72 horas de la remoción del parche, de acuerdo con la siguiente escala de gradación:

Escalas de gradación:

Eritema (0: Sin eritema, 1: Eritema leve (apenas perceptible), 2: Eritema definido, 3: Eritema moderado a severo, 4: Eritema severo (púrpura) con formación de escaras (lesiones profundas) que impiden la gradación del
5 eritema.

Edema (0: Sin edema, 1: Edema muy leve (apenas perceptible), 2: Edema leve (contorno claramente definido), 3: Edema moderado (espesor), 4: Edema severo (espesor mayor de 1 mm, superficie mayor que la zona de la aplicación)

10 Resultados:

Con respecto a la oxaprozina (2,5% en peso), no se observaron reacciones cutáneas (eritema y edema) en ninguno de los tiempos de observación.

Con respecto a la oxaprozina (5% en peso), sólo se
15 observó un edema leve en el área tratada en el tiempo de lectura de 1 hora. Esta reacción revirtió totalmente entre el 2° y 3° día del ensayo.

Fototoxicidad:

El ensayo para determinar fototoxicidad se realiza
20 para evaluar el riesgo de reacciones cutáneas en el cobayo después de la exposición a la radiación ultravioleta.

Procedimiento:

La oxaprozina (suministrada como su sal monoetanolamina) se diluyó en agua para obtener soluciones

que contenían 2,5% o 5% en peso de sal de oxaprozina. La solución se aplicó en dosis de 0,5 ml sobre todo el flanco derecho de cada cobayo. Treinta minutos después del tratamiento, los animales fueron sometidos a radiaciones ultravioletas (primero UV-B y después UV-A).

Se irradió a los animales con la fuente de rayos VLX 3W (Biotronic, Vilbert Lourmat) a la Dosis Máxima no Eritematosa (M.N.E.D) de 7000 J/cm² para los UV-A y de 150mJ/cm² para los UV-B.

Resultados:

Se hizo una evaluación macroscópica de las reacciones cutáneas (eritema y edema) a las 24 y 48 horas después de la irradiación. No hubo reacción cutánea macroscópica atribuible a la fotoirritación, en comparación con las reacciones observadas en los sitios de referencia (8-Metoxipsoralen: referencia positiva y el producto solo: referencia negativa). Por lo tanto, la oxaprozina no es fototóxica.

Sensibilización cutánea

La prueba para determinar sensibilización cutánea se realiza de acuerdo con el método de Magnusson y Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) y de conformidad con la Directiva O.E.C.D. N° 406 del 17 de julio de 1992, y el método de ensayo B.6 de la Directiva EEC 96/54.

Procedimiento:

La oxaprozina (suministrada como su sal monoetanolamina) se diluyó en agua para obtener soluciones que contenían 2,5% en peso de la sal de oxaprozina.

5 Se expusieron cobayos albinos de la cepa Dunkin-Hartley al artículo del ensayo después de un período mínimo de aclimatación de cinco días.

La Concentración Máxima no Necrotizante (M.N.N.C.) se determinó inyectando por vía intradérmica las siguientes
10 concentraciones: 2,5%; 1,25%; 0,625%; 0,3125%; 0,1562% y 0,078% diluidas en solución fisiológica.

La Concentración No Irritante Pre-máxima (pre-M.N.I.C.) se determinó aplicando el artículo del ensayo bajo un vendaje oclusivo durante 24 horas, en las
15 siguientes concentraciones: 2,5%; 1,25%; 0,625%; 0,3125% diluidas en solución fisiológica.

La Concentración Máxima no Irritante (M.N.I.C.) se determinó estableciendo inicialmente una fase de inducción mediante la inyección intradérmica con solución fisiológica
20 y la aplicación tópica de agua destilada, seguida de una fase de descanso de 18 días. En la fase de estimulación, en la que el artículo del ensayo se mantiene bajo vendaje oclusivo durante 24 horas, se aplicó el artículo del ensayo a la piel de cobayos albinos en las siguientes

concentraciones: 2,5%; 1,25%; 0,625%; 0,3125% diluidas en solución fisiológica.

Resultados:

Durante el examen que siguió al retiro del vendaje
5 oclusivo (fase de estimulación) de los animales del grupo
tratado no se observaron reacciones cutáneas macroscópicas
atribuibles a alergia. No se registró ninguna reacción
cutánea de intolerancia en los animales del grupo de
control negativo. Por lo tanto, la sal monoetanolamina de
10 oxaprozina no causa reacciones de sensibilización.

Ejemplo 9

Se evaluó la tolerancia cutánea de una emulsión
(Ejemplo 1) que contiene oxaprozina (como la sal de
monoetanolamina) al 2,5% y 5% en peso, respectivamente,
15 mediante la aplicación diaria de una dosis de 2 ml por
animal por día durante 28 días consecutivos sobre piel no
lesionada de conejos.

Se efectuaron exámenes cutáneos macroscópicos
diariamente durante los 28 días justo antes de la
20 aplicación diaria de la emulsión. Se evaluó la presencia de
eritema, edema, sequedad, elasticidad y espesor de los
pliegues de la piel.

Los resultados obtenidos mostraron un ligero eritema y
edema después de algunos días de tratamiento pero

revirtieron totalmente antes del día 19 y 10, respectivamente. También se observó sequedad al comienzo del tratamiento así como un ligero engrosamiento de los pliegues de la piel. El investigador concluyó que la emulsión, tanto a una concentración del 2,5% y 5%, presentó una buena tolerancia cutánea dérmica después de repetir la aplicación durante 28 días.

Ejemplo 10

La eficacia de la oxaprozina o de un compuesto relacionado para tratar y prevenir el eczema de las manos se puede ensayar en un tratamiento enmascarado con la preparación del estudio o vehículo dos veces diarias durante semanas en 2 grupos de tratamiento con dermatitis crónica de las manos. La mitad de los pacientes serán tratados con un formulación de oxaprozina en crema, por ejemplo, sal monoetanolamina de oxaprozina en una concentración del 2,5% y la segunda mitad con el vehículo de la crema. La evaluación clínica se realizará el día 1 previo al primer tratamiento (línea de base) y después de 1, 2, 3 y 4 semanas de tratamiento. Además, los pacientes responderán un cuestionario para determinar el Índice Dermatológico de Calidad de Vida, una evaluación global que realizan los pacientes. La dosis a aplicar es de

aproximadamente 25 mg por día y la dosis total asciende a aproximadamente 700 mg.

La evaluación clínica se puede hacer de acuerdo con el sistema de puntaje HECSI, que es una evaluación objetiva y precisa de la severidad del eczema de las manos. Incorpora tanto la extensión como la intensidad de la enfermedad. Cada mano se divide en cinco áreas (yemas de los dedos, dedos (excepto las yemas), palmas, dorso de la mano y muñecas). En cada una de estas áreas se evalúa la intensidad de cada uno de los signos clínicos eritema, induración/papulación, vesículas, fisuración, descamación y edema dentro de la siguiente escala de cuatro puntos:

0 = sin cambios en la piel, 1 = enfermedad leve, 2 = moderada, 3 = severa

Para cada ubicación (el total de ambas manos) se adjudicó un puntaje de 0 a 4 para la extensión de los síntomas clínicos con respecto al porcentaje del área afectada:

0 = 0 %, 1 = 1 - 25 %, 2 = 26 - 50 %, 3 = 51 - 75 %, 4 = 76 - 100 %

Por último, el puntaje asignado para la extensión en cada área se multiplica por la suma de la intensidad de cada característica clínica (Eritema (E),

Infiltración/papulación (I), Vesículas (V), Fisuras (F),
Descamación (S), Edema (O).

Ejemplo 11

La eficacia de la oxaprozina o de un compuesto
5 relacionado para tratar y prevenir la dermatitis de
contacto se puede evaluar clínicamente en seres humanos en
un estudio aleatorizado, controlado, a doble ciego usando
para el ensayo personas con alergia conocida al níquel y
con piel sana en el área de la prueba. De acuerdo con un
10 procedimiento estándar, a cada persona del ensayo se
asignan por lo menos tres zonas de piel sana localizadas en
la espalda, zonas en las que se provoca la alergia mediante
la aplicación de vaselina sulfato de níquel II y la
medicación del ensayo con el fin de ensayar la eficacia. La
15 medicación del ensayo puede ser una formulación en crema de
oxaprozina, por ejemplo, sal monoetanolamina de oxaprozina
en una concentración del 2,5% o del 5%, con lo que la dosis
diaria aplicada a la zona del ensayo es de aproximadamente
15 mg y 40 mg, respectivamente. Como control positivo se
20 puede usar betametasona 17- valerato crema 0,1%, con lo que
la dosis diaria aplicada es de aproximadamente 0,6 mg de
betametasona/día. Además, se ensaya el vehículo libre del
principio activo. El día 1 se aplica la medicación del
estudio, el control positivo y el vehículo a las zonas del

ensayo (= pretratamiento), con lo que se aplicarán aproximadamente 200 µl de cada preparación del estudio a las respectivas zonas del ensayo, por ejemplo usando cámaras especiales de prueba (Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finlandia), con un diámetro interno de 18 mm.

El día inmediato siguiente, las áreas del ensayo pretratadas se tratarán con dos concentraciones de vaselina sulfato de níquel II para inducir una reacción alérgica, o con vaselina, durante 1 hora. El tratamiento con las diferentes concentraciones de vaselina sulfato de níquel II se realizará en un área más reducida en el centro de las áreas del ensayo definidas que están pretratadas usando cámaras de prueba de menor tamaño, por ejemplo, Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finlandia, con un diámetro interno de 12 mm. Se usarán aproximadamente 30 µl de vaselina sulfato de níquel II o de vaselina. Después de esta inducción se evaluará la eficacia del tratamiento preventivo con las preparaciones del estudio. En los días 4 a 7 del estudio, las áreas del ensayo se tratarán en la forma descrita para el día 1 con las preparaciones del estudio una vez diaria para evaluar la eficacia en el tratamiento de dermatitis de contacto. Se determinará el grado de deterioro de la barrera epidérmica medido con TEWL, enrojecimiento de la piel, medido con cromometría y

estado clínico de la piel, evaluado mediante una escala. Además, se hará la documentación fotográfica. La evaluación clínica se realizará de acuerdo con la siguiente escala:

0 = ninguna reacción, 1 = eritema, pero sin
5 induración, 2 = eritema, induración, posibles pápulas
discretas, 3 = eritema, induración, pápulas, vesículas, 4 =
eritema, induración, vesículas confluentes.

La pérdida transepidérmica de agua (evaporimetría) es
un método no invasivo ampliamente usado para evaluar el
10 deterioro de la piel. La epidermis de la piel sana intacta
representa una barrera que minimiza la pérdida de agua al
exterior. Todo deterioro de esta barrera aumenta la
permeabilidad al agua, con el correspondiente aumento del
TEWL. Cabe esperar el aumento de los valores de TEWL en las
15 áreas de ensayo lesionadas en sujetos con reacciones
alérgicas inducidas por el tratamiento con vaselina sulfato
de níquel II.

Reivindicaciones

1. Una composición dermatológica formulada para la aplicación a la piel para el tratamiento local de un sitio de inflamación de la piel, donde dicha
5 composición comprende:

i) oxaprozina provista en la forma de una sal soluble en agua; y

ii) un vehículo que comprende uno o más ingredientes o vehículos aceptables para uso
10 dermatológico, y en donde la sal soluble en agua de oxaprozina está presente en una cantidad entre 0,5% y 10% en peso de la composición.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal soluble en agua es
15 una sal de amina formada por la reacción del ácido libre de oxaprozina con aminas primarias, secundarias o terciarias seleccionadas del grupo formado por alquilfenilamina, amoníaco, 2-aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina, benetamina,
20 benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina,

metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purina, pirrolidina, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y espermidina.

5 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal es la sal 2-aminoetanol de oxaprozina.

 4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes formulada como una
10 emulsión.

 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la emulsión es una emulsión de aceite-en-agua.

 6. La composición de acuerdo con la
15 reivindicación 5, en donde la emulsión contiene emulsionantes no iónicos.

 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el vehículo comprende entre un 30% y 80% en peso de una fase hidrofílica que
20 comprende entre 80 y 95% en peso de agua, un espesante y opcionalmente un solvente hidrofílico; y

 entre 20% y 70% en peso de una fase hidrofóbica que comprende un componente graso, un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos,

opcionalmente uno o más componente oleosos y
opcionalmente uno o más solventes lipofílicos.

8. Una sal formada entre 2-aminoetanol y
oxaprozina.

5 9. Uso de una composición dermatológica definida
en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la
preparación de un medicamento para el tratamiento de
una enfermedad dermatológica inflamatoria en un sujeto.

10 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en
donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se
selecciona del grupo formado por eczema de adultos,
alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis
alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema
asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos,
15 dermatitis atópica, carcinomas, eczema de la infancia,
dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de
contacto, eczema de contacto, eczema discoide,
inflamación por mordeduras de insectos, reacciones de
la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme,
20 lupus eritematoso discoide, eczema, epidermolisis
ampollosa, eritroderma, eritema nudoso, eritema
multiforme, eczema de las manos, dermatitis de manos y
pies, eczema infantil, líquen simple crónico, líquen
plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por

sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis, prurigo nodular, escabiosis, dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjogren, dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, quemaduras de sol, manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico, vitiligo y urticaria.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se selecciona del grupo formado por dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la infancia, eczema de adultos, dermatitis de manos y pies, pomfolix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante y dermatitis por sobretratamiento.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha enfermedad dermatológica inflamatoria es psoriasis.

13. Uso de la composición dermatológica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de prurito en la piel de un sujeto.

Reivindicaciones en respuesta al Informe Escrito del 30 de enero de 2007

1- Composición dermatológica formulada para su aplicación en la piel en el tratamiento local de una inflamación de un sector de la piel, que comprende

- i) oxaprozina suministrada en la forma de una sal soluble en agua; y
- II) un vehículo que comprende uno o más ingredientes o portadores aceptables dermatológicamente, donde la sal soluble en agua de oxaprozina está presente en una cantidad en 0,5 % y 10 %% en peso de la composición.

2- Composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal soluble en agua es una sal de amina formada por la reacción del ácido libre de oxaprozina con aminas primarias, secundarias y terciarias seleccionadas del grupo constituido por alquilfenilamina, amoníaco, 2-aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina, benetamina, benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol,

isopropilamina, meglumina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purina, pirrolidona, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y espermidina.

3- Composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal es la sal 2-aminoetanol de oxaprozina.

4- Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, formulada como una emulsión.

5- Composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde la emulsión es una emulsión aceite en agua.

6- Composición de acuerdo con la reivindicación 5, donde la emulsión contiene un emulsionante no iónico.

7- Composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde el vehículo comprende de 30 % a 80 % en peso de una fase hidrofílica que comprende entre 80 % y 95 % en peso de agua, un espesante y, opcionalmente, un solvente hidrofílico; y de 20 % a 70 % en peso de una fase hidrofóbica que comprende un componente graso, un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos, opcionalmente, uno o más componentes oleosos y, opcionalmente, uno o más solventes lipofílicos.

8- Una sal entre 2-aminoetanol y oxaprozina.

9- Uso de una composición dermatológica como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria en un sujeto.

10- Uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se selecciona del grupo constituido por eczema del adulto, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatótico, eczema atópico, eczema de manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema del lactante, dermatitis crónica de manos y pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema discoide, inflamación por picadura de insecto, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiformis, lupus eritematoso discoide, eczema, apidermolisis bullosa, eritroderma, eritema nodosum, eritema multiforme, eczema de manos, dermatitis de manos y pies, eczema infantil, liquen simple crónico, liquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pompholix, psoriasis, prurigo nodularis, sarna, dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjögren,

dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, quemadura solar, manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico, vitiligo y urticaria.

11- Uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se selecciona del grupo constituido por dermatitis atópica, eczema de manos, eczema infantil, eczema del lactante, eczema del adulto, dermatitis de manos y pies, pompholix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa y dermatitis por sobretratamiento.

12- Uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la enfermedad dermatológica inflamatoria es psoriasis.

13- Uso de la composición dermatológica como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del prurito en la piel de un sujeto.

14- Método para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria en un sujeto, que comprende la administración de una composición dermatológica como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9

15- Método de acuerdo con la reivindicación 14, donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se selecciona del grupo constituido por eczema del adulto, alopecia,

dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatótico, eczema atópico, eczema de manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema del lactante, dermatitis crónica de manos y pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema discoide, inflamación por picadura de insecto, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiformis, lupus eritematoso discoide, eczema, apidermolisis bullosa, eritroderma, eritema nodosum, eritema multiforme, eczema de manos, dermatitis de manos y pies, eczema infantil, liquen simple crónico, liquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pompholix, psoriasis, prurigo nodularis, sarna, dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjögren, dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, quemadura solar, manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico, vitiligo y urticaria.

16- Método de acuerdo con la reivindicación 14, donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se selecciona del grupo constituido por dermatitis atópica, eczema de manos, eczema infantil, eczema del lactante, eczema del adulto, dermatitis de manos y pies, pompholix, eczema discoide,

eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa y dermatitis por sobretratamiento.

17- Método de acuerdo con la reivindicación 14, donde la enfermedad dermatológica inflamatoria es psoriasis.

18- Método para el tratamiento del prurito, que comprende la administración de una composición dermatológica como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
DINAMARCA

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío
(día/mes/año)

16.07.2007

Referencia del Solicitante o Agente

40633PC01

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia Internacional

PCT/DK 2006/000181

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

30.03.2006

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

30.03.2005

Solicitante

ASTION DEVELOPMENT A/S

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, eventualmente, con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe – eventualmente, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
4. **RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

nombre y dirección postal del organismo encargado del
examen preliminar internacional
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0; Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Funcionario Apoderado

Ladurner, Yvan

Tel: +49 89 2399-7913

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente <i>40633PC01</i>	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional <i>PCT/DK 2006/000181</i>	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) <i>30.03.2006</i>	Fecha de Prioridad (día/mes/año) <i>30.03.2005</i>
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP <i>INV. A61K31/421</i>		
Solicitante <i>Astion Development A/S</i>		

- Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
- Este INFORME comprende, en total, 9 hojas, incluida esta carátula.
- Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - ☒ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total 3 hojas; aquí se trata de:
 - ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

- Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:
 - ☒ Campo N° I Fundamento del informe
 - ☐ Campo N° II Prioridad
 - ☒ Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☐ Campo N° IV Carencia de unidad de la invención
 - ☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
 - ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
 - ☐ Campo N° VII Carencias específicas de la solicitud internacional
 - ☒ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud <i>2007.01.30</i>	Fecha de confección de este informe <i>16.07.2007</i>
Nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0; Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Autorizado <i>Nyeki, Agnes</i> Tel: +49 89 2399-2518

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/DK 2006/000181

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

- Con respecto al **idioma**, el informe está basado sobre
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)
- Con respecto a los **elementos*** de la Solicitud Internacional, el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como invitación según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan)*:

Descripción, páginas

1-52 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 18 recibidas el 30.01.2007 con escrito del 30.01.2007

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
- ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe, dado que se considera que las mismas exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):

* Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/DK 2006/000181

Campo N° III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
---------------------	--

Las cuestiones acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, descansa en actividad inventiva (no obvio) o es aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ La solicitud internacional completa
- ☒ Reivindicaciones N° 14-18 (con respecto a la aplicabilidad industrial)
porque:
- ☒ La solicitud internacional completa o las reivindicaciones N° 14-18 (con respecto a la aplicabilidad industrial) mencionadas anteriormente se refieren al objeto siguiente, para el cual no es necesario efectuar un Examen Preliminar Internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*se ruega especificar detalladamente*) o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente son tan poco claras que no se pudo realizar ningún dictamen coherente (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones N° mencionadas anteriormente están tan inadecuadamente apoyadas por la descripción que no se pudo realizar ningún dictamen coherente (*especificar*):
- ☐ no se realizó ningún Informe de Búsqueda Internacional para tales reivindicaciones N°
- ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin el listado de secuencias; el solicitante, en el plazo prescrito:
 - ☐ no suministró sobre papel un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no suministró en forma electrónica un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
 - ☐ no pagó la tasa requerida por la presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a una invitación según las reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante no suministró en el plazo prescrito tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están sólo en forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Para otras indicaciones, ver hoja adjunta

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/DK 2006/000180

Campo N° V Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; menciones y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones:	<u>2, 3, 5-8, 10-13, 15-18</u>
	No	Reivindicaciones:	<u>1, 4, 9, 14</u>
Actividad inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones:	<u>11-13, 16-18</u>
	No	Reivindicaciones:	<u>1-10, 14, 15</u>
Aplicabilidad industrial (IA)	Si	Reivindicaciones:	<u>1-13 (para reivindicaciones 14-18, ver ítem III)</u>
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):
ver hoja adjunta

Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Se formulan las siguientes observaciones acerca de la claridad de las reivindicaciones, descripción e ilustraciones o de la cuestión de si las reivindicaciones están suficientemente apoyadas por la descripción:

ver hoja adjunta

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA ADJUNTA)**

Referencia Internacional
PCT/DK 2006/000181

Con respecto al ítem III

1. Las reivindicaciones 14-18 se refieren a un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante una terapia considerada como cubierta por las disposiciones de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se confecciona un informe con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(I)).

Con respecto al ítem V

2. Se hace referencia a los siguientes documentos mencionados en el informe internacional; la numeración se mantiene en el resto del procedimiento:

D1: US 2003/082226 A1 (SAMOUR, CARLOS M ET AL), 1 de mayo de 2003 (2003.05.01)
 D2: US 6 030 643 A (ADAMS ET AL 29 de febrero de 2000 (2000.02.29)
 D3: US 4 465 838 A (MUGHAL ET AL) 14 de agosto de 1984 (1984.08.14) mencionado en la solicitud
 D4: EP 0 270 316 A (PFIZER INC) 8 de junio de 1988 (1988.06.08)
 D5: WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA) 26 de septiembre de 2002 (2002.09.26) mencionado en la solicitud

Modificaciones / Objetos adicionales (Artículo PCT 34(2)(b))

3. Las reivindicaciones modificadas recibidas el 30.01.2007 cumplen con los requisitos del Artículo PCT 34(2)(b). A este respecto estas modificaciones no introducen objetos adicionales que superan el contenido de la solicitud tal como fue presentada.

Novedad (Artículo 33(1), en el sentido del Artículo PCT 33(2))

4. La presente solicitud no cumple los requisitos del artículo PCT 33(1), porque el objeto de las reivindicaciones 1, 4, 9 y 14 no es novedoso en el sentido del artículo PCT 32(2).
5. El documento D1 del estado de la técnica da a conocer composiciones tópicas que contienen drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs) tales como oxaprozina. De acuerdo con la invención de D1, el NSAID es administrado en la forma de su sal neutra y la composición tópica comprende de 0,1 a 10 % en peso del NSAID y un vehículo (ver reivindicación 7). Las composiciones pueden ser utilizadas en el tratamiento de trastornos o desórdenes cutáneos caracterizados por inflamación de la piel y/o actividad hiperproliferativa en la epidermis. El objeto de las reivindicaciones 1, 4, 9 y 14 es, por lo tanto, anticipado por el uso previo de NSAIDs como la oxaprozina en el tratamiento de inflamación de la piel y revelado directamente en D1.

6. No obstante, el estado de la técnica falla en revelar cualquier sal específica de oxaprozina (sal de amina, sal de 2-aminoetiletanol) y en definir cualquier enfermedad o condición inflamatoria de la piel.
Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 2, 3, 5-8, 10-13 y 15-18 pueden ser considerados novedosos en el sentido del artículo PCT 33(2).

Actividad inventiva (Artículo 33(1), en el sentido del Artículo PCT 33(3))

7. Aún cuando pueda ser superada la objeción de novedad, no sucede lo mismo para reconocer una actividad inventiva para el objeto de las reivindicaciones 1-10, 14 y 15.
8. El documento D4 del estado de la técnica es considerado como el estado de la técnica más cercano con respecto al objeto de las reivindicaciones independientes 1, 9 y 14. El documento D4 da a conocer composiciones tópicas para acné que comprenden 1-25 % en peso de un NSAID tal como ibuprofeno u oxaprozina. Los ejemplos 1-5 de D4 dan a conocer geles y emulsiones aceite en agua que comprenden varios NSAIDS. La vía de preparación de acuerdo con el ejemplo 1 incluye la adición de trietanolamina para neutralizar la dispersión de ibuprofeno. Como resultado, la composición dermatológica comprende la sal soluble de trietanolamina de ibuprofeno.
9. Comparado con D4, la característica distintiva de las reivindicaciones 1, 9 y 14 de la presente solicitud es el uso de oxaprozina en lugar de ibuprofeno. D4 se refiere a una lista de NSAIDs que incluyen oxaprozina y, además, revela directamente una emulsión aceite en agua que comprende oxaprozina y es efectiva para el tratamiento tópico del acné. La presente solicitud falla en proporcionar alguna evidencia acerca del efecto técnico asociado con la composición que comprende la sal soluble en agua de la oxaprozina. Por lo tanto, parece ser obvio para el experto en la materia la preparación de una emulsión usando oxaprozina en lugar de ibuprofeno y una amina orgánica tal como etanolamina, siguiendo el ejemplo 1 de D4, y usar esta composición en el tratamiento tópico de enfermedades dermatológicas inflamatorias. En consecuencia, no puede ser reconocida una actividad inventiva en las reivindicaciones 1-6, 9, 10, 14 y 15.
10. El objeto de la reivindicación 7 define la composición de la emulsión aceite en agua de una sal soluble en agua de oxaprozina. En la presente no hay evidencia de que esta definición sea inventiva, ello parece más bien un proceder rutinario.
11. El documento D1 da a conocer composiciones tópicas que contienen NSAIDs en forma de sal. Ejemplos de NSAIDs incluyen la oxaprozina y la sal de NSAID puede ser, entre otras, de potasio, sodio, amonio y sales orgánicas de aminas tales como etilamina, dietilamina, etanolamina y dietanolamina. A la luz de D1, la preparación de la sal de 2-aminoetanol de oxaprozina no requiere destreza inventiva. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 8 falla en involucrar una actividad inventiva.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA ADJUNTA)**

Referencia Internacional
PCT/DK 2006/000181

12. El objeto de las reivindicaciones 8, 10, 14 y 15 no involucran una actividad inventiva, puesto que el problema técnico no está revelado para ser resuelto en todo el ámbito de estas reivindicaciones. La presente solicitud lo evidencia sólo para el tratamiento de dermatitis de contacto, dermatitis atópica, inflamación por picadura de insecto y psoriasis de placas con una composición tópica que comprende la sal de 2-aminoetanol de oxaprozina.
13. El objeto de las reivindicaciones 11-13 y 16-18 parece no involucrar una actividad inventiva. Comparado con D4, la característica distintiva de las reivindicaciones 11-13 y 16-18 de la presente solicitud es el uso de una composición dermatológica que comprende oxaprozina en el tratamiento de la condición de inflamación de la piel asociada con reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Por lo tanto, el problema técnico a ser resuelto es cómo proporcionar un tratamiento efectivo de las enfermedades inflamatorias de la piel asociadas con trastornos alérgicos o de hipersensibilidad. La presente solicitud proporciona una evidencia acerca de actividad de la oxaprozina en la inhibición la proteína tirosina quinasa Syk, cuya enzima es conocida como moderadora clave del inmunoreceptor marcador en un huésped de células inflamatorias, incluyendo las células B, mastocitos, macrófagos y neutrófilos. Estos inmunoreceptores son importantes en las enfermedades alérgicas y, por ello, la inhibición de la piel mediante la oxaprozina puede ser relevante en el alivio de reacciones alérgicas en la piel y en el tratamiento de inflamaciones cutáneas relacionadas con tales reacciones alérgicas. La solución para el problema técnico propuesto en las reivindicaciones 11-13 y 16-18 parece ser inventiva, puesto que no ha sido anticipada o sugerida en el estado de la técnica disponible. No es obvio para la persona experta en la materia el uso de la oxaprozina no sólo en el tratamiento de una condición inflamatoria en la piel como el acné, conocida en D4, sino también en el tratamiento de reacciones alérgicas y de hipersensibilidad en la piel asociadas con la inflamación.

Aplicabilidad industrial (Artículo 33(1), en el sentido del Artículo PCT 33(4))

14. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 9-18 acerca de la cuestión de si son industrialmente aplicables no existe un criterio unificado en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad puede entonces depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables los objetos de reivindicaciones destinadas al uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero permite, no obstante, reivindicaciones de un objeto conocido para un primer uso en tratamientos médicos y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento destinado a un nuevo tratamiento médico.

Claridad, concisión, apoyo (Artículo PCT 6) y revelación suficiente (Artículo PCT 5)

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA ADJUNTA)**

Referencia Internacional
PCT/DK 2006/000181

15. La presente solicitud contiene dos reivindicaciones de producto independientes (reivindicaciones 1 y 8) y cuatro reivindicaciones de uso o de métodos independientes (reivindicaciones 9, 13, 14 y 18). Por motivos de claridad y concisión de la solicitud, la cantidad de reivindicaciones independientes deben ser restringidas a una reivindicación individual en cada categoría.
16. Las presentes reivindicaciones 9-18 se refieren a una cantidad muy grande de enfermedades dermatológicas. Sólo se encontró apoyo en el sentido de los artículos PCT 5 y 6 para la dermatitis de contacto, dermatitis atópica, inflamación por picadura de insecto y psoriasis de placas. El objeto reivindicado debe estar restringido al tratamiento de enfermedades de la piel apoyadas y reveladas en la parte descriptiva de la presente solicitud.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/DK 2006/000181

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. A61K31/421 A61K31/426 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/04 A61P17/06 A61P17/08 A61P17/10		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	US 2003/082226 A1 (SAMOUR, CARLOS M ET AL) 1 de mayo de 2003 (2003.05.01) resumen página 3, párrafo 69 – página 4, párrafo 71	1-58
X	US 6 030 643 A (ADAMS ET AL) 29 de febrero de 2000 (2000.02.29) resumen reivindicación 1	1-20
X	US 4 465 838 A (MUGHAL ET AL) 14 de agosto de 1984 (1984.08.14) mencionado en la solicitud resumen reivindicaciones 1, 2 ejemplo 3	1-20
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"&" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
23 de mayo de 2006		08.06.2006
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Nyeki, A

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/DK 2006/000181

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
X	EP 0 270 316 A (PFIZER INC) 8 de junio de 1988 (1988.06.08) reivindicaciones 1, 2, 8; ejemplos 3, 5	1-58
X	WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA) 26 de septiembre de 2002 (2002.09.26) mencionado en la solicitud resumen; reivindicaciones 1, 3	1-58
X	BROWN K ET AL: "Diaryloxazole and diarylthiazolealkanoic acids: two novel series of non-steroidal anti-inflammatory agents" NATURE, 13 DE JULIO DE 1968, vol. 219, Nº 150 13 de julio de 1968 (1968.07.13), página 164, XP009065622 ISSN: 0028-0836 figura II; tabla 1	1-20
X	GRENN A Y ET AL: "Wy 23205, a new non-steroidal anti-inflammatory agent" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AUG. 1971, vol. 42, Nº 4, August 1971 (1971.08) páginas 638P - 639P ISSN: 0007-1188 página 639, líneas 1-4	1-20
X	US 3 578 671 A (KEVAN BROWN) 11 de mayo de 1971 (1971.05.11) mencionado en la solicitud resumen ejemplos 1-5, 8-11 columna 6, líneas 60-63, 69-72 columna 7, líneas 1-9, 12, 13 reivindicaciones 1-12	1-20
X	US 5 380 738 A (NORMAN ET AL) 10 de enero de 1995 (1995.01.10) mencionado en la solicitud resumen reivindicaciones 1, 6, 18, 19	1-20
X	US 4 659 728 A (LEWIS ET AL) 21 de abril de 1987 (1987.04.21) mencionado en la solicitud resumen reivindicación 3	1-20
X	US 6 090 834 A (TALLEY ET AL) 18 de julio de 2000 (2000.07.18) mencionado en la solicitud resumen columna 2, figura 1 columna 3, líneas 32-36 columna 12, líneas 29, 30, 35, 36, 41, 42 columna 18, líneas 3, 4, 13, 14, 36, 37, 40, 41, 44, 45 ejemplos 16-19, 36-41, 43, 66	1-58
X	US 3 506 679 A (JOHN F. CAVALLA ET AL) 14 de abril de 1970 (1970.04.14) mencionado en la solicitud resumen ejemplo 2 reivindicaciones 1, 3	1-20

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/DK 2006/000181

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
US	2003082226	A1	01.05.2003	NINGUNO		
US	6030643	A	29.02.2000	NINGUNO		
US	4465838	A	14.08.1984	AU	544975 B2	27.06.1985
				AU	8237882 A	04.11.1982
				CA	1169867 A1	16.06.1984
				CS	236674 B2	15.05.1985
				DD	202017 A5	24.08.1983
				DE	3264400 D1	01.08.1985
				DK	183582 A	29.10.1982
				EP	0063884 A1	03.11.1982
				ES	8307230 A1	16.10.1983
				FI	821324 A	29.10.1982
				GR	75913 A1	02.08.1984
				HU	185276 B	28.12.1984
				IE	52909 B1	13.04.1988
				IL	65443 A	30.04.1985
				JP	1634863 C	20.01.1992
				JP	2061466 B	20.12.1990
				JP	57181072 A	08.11.1982
				KR	8800871 B1	28.05.1988
				MY	59987 A	31.12.1987
				NZ	200247 A	19.10.1984
				PH	18053 A	18.03.1985
				PL	236145 A1	06.12.1982
				PT	74794 A	01.05.1982
				US	4532253 A	30.07.1985
				ZA	8202355 A	30.11.1983
				ZW	7482 A1	09.11.1983
EP	0270316	A	08.06.1988	AU	583754 B2	04.05.1989
				AU	8206187 A	09.06.1988
				DKIE	634787 A	05.06.1988
				JP	873289 L	04.06.1988
				NO	63145238 A	17.06.1988
				NZ	875045 A	06.06.1988
				PT	222797 A	26.10.1990
				ZA	86253 A	01.01.1988
					8709082 A	26.07.1989
WO	02074290	A	26.09.2002	AU	2002237489 A1	03.10.2002
				CA	2440687 A1	26.09.2002
				EP	1414429 A2	06.05.2004
				US	200303974 A1	27.02.2003
US	3578671	A	11.05.1971	NINGUNO		
US	5380738	A	10.01.1995	AT	221054 T	15.08.2002
				AU	6949594 A	20.12.1994
				CA	2161769 A1	08.12.1994
				DE	69431056 D1	29.08.2002
				DE	69431056 T2	16.01.2003
				DK	699192 T3	04.11.2002
				EP	0699192 A1	06.03.1996
				ES	2180580 T3	16.02.2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/DK 2006/000181

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
US	5380738	A		JP 8510736 T PT 699192 T WO 9427980 A1 US 5719163 A	12.11.1996 21.12.2002 08.12.1994 17.02.1998
US	4659728	A	21.04.1987	NINGUNO	
US	A6090834	A	18.07.2000	NINGUNO	
US	A3506679	A	14.04.1970	IE 32084 B1	04.04.1973

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de Prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
DINAMARCA

Fecha de envío (día/mes/año): 01 de junio de 2006 (01.06.2006)	
Referencia del solicitante o del agente: 40633PC01	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/DK 2006/000181	Fecha de presentación (día/mes/año): 30 de marzo de 2006 (30.03.2006)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año): Aún sin publicar	Fecha de prioridad (día/mes/año): 30 de marzo de 2005 (30.03.2005)
Solicitante: ASTION DEVELOPMENT A/S et al.	

- Por medio de este formulario, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente, se notifica al solicitante de la fecha de recepción por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad es reclamada. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la regla PCT 17.1(a) o (b).
- (si corresponde) Las letras "NR" que aparecen en la columna derecha denotan un **documento de prioridad que, a la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional** según la regla 17.1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17.1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla, el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17.1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, antes de entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.
- (si corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un **documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b)** (el documento de prioridad fue recibido después del plazo prescrito en la regla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a la Oficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17.1(b). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en conformidad con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá un copia del documento a las oficinas designadas, para su consideración. En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad, la regla 17.1(c), establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un plazo razonable con las circunstancias.

<u>Fecha de Prioridad</u>	<u>Solicitud de Prioridad</u>	<u>País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT</u>	<u>Fecha de Recepción del Documento de Prioridad</u>
30 de marzo de 2005 (30.03.2005)	PA 2005 00437	DK	08 de mayo de 2006 (08.05.2006)
30 de marzo de 2005 (30.03.2005)	PA 2005 00438	DK	08 de mayo de 2006 (08.05.2006)
27 de junio de 2005 (27.06.2005)	PA 2005 00948	DK	08 de mayo de 2006 (08.05.2006)
27 de junio de 2005 (27.06.2005)	PA 2005 00949	DK	08 de mayo de 2006 (08.05.2006)
27 de junio de 2005 (27.06.2005)	60/694,774	US	23 de mayo de 2006 (23.05.2006)
28 de junio de 2005 (28.06.2005)	60/6495,040	US	23 de mayo de 2006 (23.05.2006)

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado: Simin Bahariou
Facsimil N°: (41-22) 338 82.70	Facsimil N° +41.22 338.71.30
Formulario PCT/IB/304 (octubre 2005)	Teléfono N°: +41-22 338 99 32

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Notificación de Recepción de Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
DINAMARCA

Fecha de envío (día/mes/año): <i>01 de junio de 2006 (01.06.2006)</i>	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: <i>40633PC01</i>	Solicitud Internacional N°: <i>PCT/DK 2006/000181</i>

Se **notifica** al solicitante por este medio que la Oficina Internacional ha recibido la copia registrada de la Solicitud Internacional, como se detalla abajo.

Nombre(s) del(los) solicitante(s) y países para los cuales son solicitadas

ASTION DEVELOPMENT A/S (para todos los países designados excepto US)
WEIDNER, Morten, Sloth (para US)

Fecha de recepción	<i>30 de marzo de 2006 (30.03.2006)</i>
Fecha de prioridad reivindicada	<i>30 de marzo de 2005 (30.03.2005)</i>
	<i>30 de marzo de 2005 (30.03.2005)</i>
	<i>27 de junio de 2005 (27.06.2005)</i>
	<i>27 de junio de 2005 (27.06.2005)</i>
	<i>27 de junio de 2005 (27.06.2005)</i>
	<i>28 de junio de 2005 (28.06.2005)</i>
Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional	<i>13 de abril de 2006 (13.04.2006+)</i>

Lista de Oficinas designadas:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
Nacional: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ATENCIÓN

El solicitante debe verificar cuidadosamente los datos que aparecen en esta notificación. En caso de cualquier discrepancia entre estos datos y las indicaciones en la solicitud internacional, el solicitante debe informar inmediatamente a la Oficina Internacional.

Adicionalmente, el solicitante debe prestar atención a la información contenida en el anexo, referente a:

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado: <i>Nevers Althea</i> Fax N° +41 22 338 71 30 Teléfono N°: +41 22 338 83 92
Facsímil N°: (41-22) 338.82.70 Formulario PCT/IB/301 (octubre 2005)	CVARHFLP

Continuación de formulario 301

NOTIFICACIÓN DE RECEPCIÓN DE COPIA REGISTRADA

Fecha de envío (día/mes/año)

05 de mayo de 2006 (05.05.2006)

- plazos para ingresar en la fase nacional – **ver importante información actualizada (como la de abril 2002)**
- requerimientos con respecto a los documentos de prioridad (si corresponde)

Se envía una copia de esta notificación a la Oficina receptora y al Organismo de Búsqueda Internacional

ANEXO DEL FORMULARIO PCT/IB/301

Solicitud Internacional N°:

PCT/DK 2006/000181

INFORMACIÓN DE PLAZOS PARA INGRESAR EN LA FASE NACIONAL

Se recuerda al solicitante que la **"fase nacional"** debe ser ingresada ante cada una de las oficinas designadas indicadas en la carátula de esta notificación mediante el pago de tasas nacionales y suministrando traducciones, tal como está prescrito por los artículos 22 y 39 y las leyes nacionales aplicables. Además, el solicitante debe cumplir con **otros requerimientos especiales** aplicables de determinadas oficinas. Es **responsabilidad del solicitante** asegurar que los pasos necesarios para ingresar en la fase nacional estén ejecutados en el tiempo establecido. La mayoría de las oficinas no expiden recordatorios para los solicitantes con respecto al ingreso en la fase nacional.

El **plazo aplicable** para ingresar en la fase nacional es, **con sujeción a lo que dice el siguiente párrafo**, de **30 meses** a partir de la fecha de prioridad, no solo con respecto a cualquier oficina seleccionada en la que se presentó una demanda de Examen Preliminar Internacional antes de la expiración de 19 meses a partir de la fecha de prioridad (ver artículo 39(1)), sino también, en ausencia de la presentación de tal demanda, con respecto a cualquier oficina designada en la cual se aplica el artículo 22(1), modificado en sus efectos a partir del 1 de abril de 2002, en relación con tal oficina designada. Para mayores detalles, ver la PCT Gazette N° 44/2001, del 1 de noviembre de 2001, pp. 19926, 19932 y 19934, así como los ejemplares de PCT Newsletter, octubre y noviembre de 2001 y febrero 2002.

En la práctica, **los plazos distintos a 30 meses se aplican continuamente, para varios períodos de tiempo**, con respecto a determinadas oficinas designadas o seleccionadas. Para **actualizaciones normales de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otros plazos)**, oficina por oficina, remitirse a la PCT Gazette (parte "Section IV", publicada semanalmente), al PCT Newsletter (mensual) y a los capítulos nacionales relevantes que figuran en el volumen II la Guía PCT del Solicitante (del cual la versión en papel se actualiza usualmente dos veces al año y la versión de Internet semanalmente). Finalmente, en el sitio de Internet de WIPO está disponible una tabla acumulativa de todos los tiempos límites aplicables para ingresar en la fase nacional, mediante vínculos con varias páginas, el sitio incluye aquellos de Gazette, Newsletter y guía, en <http://wipo.int.pct/en/index/html>.

La información acerca de los requerimientos para presentar una demanda de **Examen Preliminar Internacional** se encuentra en la Guía PCT del Solicitante, volumen I/A, capítulo IX. Hacemos notar que solo un solicitante que tenga la nacionalidad o sea residente de un país signatario del PCT comprometido por el capítulo II posee los derechos para presentar la demanda de Examen Preliminar Internacional (actualmente, todos los estados signatarios del PCT están comprometidos por el capítulo II).

REQUERIMIENTOS CON RESPECTO A LOS DOCUMENTOS DE PRIORIDAD

Para los solicitantes que aún no cumplieron con los requerimientos con respecto a los documentos de prioridad, se les recuerda lo siguiente.

Cuando se reivindica la prioridad de una solicitud nacional, regional o internacional anterior, el solicitante debe enviar una copia de tal solicitud anterior, certificada por el Organismo al cual fue presentado ("el documento de prioridad") a la oficina receptora (que lo transmitirá a la Oficina Internacional) o directamente a la Oficina Internacional antes de la expiración del 16 meses a partir de la fecha de prioridad, estableciendo que todo documentos de prioridad ha sido enviado a la Oficina Internacional antes de la fecha de la publicación internacional o de la solicitud internacional, en cuyo caso tal documento será considerado como haber sido recibido por la Oficina Internacional el último día del término de 16 meses (regla 17.1(a)).

Cuando el documento de prioridad es distribuido por la oficina receptora, el solicitante puede, en lugar de enviar el documento de prioridad, requerir de la oficina receptora que prepare y transmita el documento de prioridad a la Oficina Internacional. Tal requerimiento debe ser efectuado antes de la expiración del plazo de 16 meses y puede quedar sujeto por la oficina receptora al pago de una tasa (regla 17.1(b)).

Si el documento de prioridad concerniente no es enviado a la Oficina Internacional o si no se efectuó el requerimiento a la oficina receptora de que prepare y transmita el documento de prioridad (y se pagó la correspondiente tasa, si es pertinente) dentro del plazo aplicable bajo los párrafos precedentes, un estado designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad, pues está establecido que tal estado no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Cuando se reivindican varias prioridades, la fecha de prioridad a ser considerada para el propósito de computar el plazo de 16 meses es la fecha de presentación de la solicitud más antigua por la que se reivindica prioridad.

Únicamente para la oficina receptora

PCT

SOLICITUD

El abajo firmante solicita que la presente
Solicitud Internacional
sea procesada de acuerdo con el
Tratado de Cooperación Internacional
en Materia de Patentes

Solicitud Internacional N°

Fecha de presentación Internacional

Nombre del organismo receptor y "Solicitud PCT Internacional"

Referencia del solicitante o del agente: 40633PC01
(en caso deseado) (máximo: 12 caracteres)

Campo N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN	
<i>Composiciones dermatológicas y sales para el tratamiento de enfermedades dermatológicas</i>	
Campo N° II SOLICITANTE ☐ Esta persona es también inventor	
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre; para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia). ASTION DEVELOPMENT A/S Fruebjergvej 3 DK-2100 Copenhagen Ø	Teléfono N°
	Facsímil N°
	Teleprinter N°
	N° de registro del solicitante ante la Oficina
Nacionalidad (país) DK	Residencia (país) DK
Esta persona es solicitante a los ☐ Todos los estados designados ☒ Todos los estados designados excepto US ☐ Únicamente US ☐ Los estados indicados en el campo suplementario	
Campo N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)	
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre; para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia). WEIDNER, Morten Sloth Kaningårdsvej 27 DK-2830 Virum	Esta persona es:
	☐ solo solicitante
	☒ solicitante e inventor
	☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo)
N° de registro del solicitante ante la Oficina	
Nacionalidad (país) DK	Residencia (país) DK
Esta persona es solicitante a los ☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto US ☒ Únicamente US ☐ Los estados indicados en el campo suplementario	
☐ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.	
Campo N° IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA	
La persona identificada abajo por este medio/ha sido autorizada a actuar en nombre de(los) solicitante(s) ante los organismos internacionales competentes ☒ Agente ☐ Representante común	
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre; para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país). Plougmann & Vingtoft a/s Sundkrogsgade 9 P.O. Box 831 DK-2100 Copenhagen Ø Dinamarca	Teléfono N° +45 33 63 93 00
	Facsímil N° +45 33 63 96 00
	Teleprinter N°
	N° de registro del agente ante la Oficina
☐ Dirección Postal: marcar este casillero cuando no está/ha sido autorizado ningún agente o representante común, utilizando en su lugar el espacio de arriba para indicar una dirección particular a la cual debe ser enviada la correspondencia.	

Campo Suplementario		Si el campo suplementario no es utilizado, esta hoja no se debe incluir en la solicitud
1.	En el caso de que en uno de los campos, excepto los campos VIII(i) a (V), para los cuales está provista una continuación especial, sea insuficiente el espacio para suministrar toda la información, escribir "continuación del campo N° " (indicar el número del campo) y suministrar la información de la misma manera que la requerida de acuerdo con las leyendas del campo en el que el espacio era insuficiente, en particular: (i) Si más de dos personas están indicadas como solicitantes y/o inventores y no está disponible una "hoja de continuación": en tal caso, escribir "Continuación del campo N° III" e indicar, para cada persona adicional, el mismo tipo de información que la requerida en el Campo N° III. El país de la dirección indicado en este campo es el estado (esto es, el país) de residencia del solicitante si no está indicado abajo el estado de residencia; (ii) Si en el campo N° II o en cualquier Subcampo del campo N° III está marcada la indicación "los estados indicados en el campo suplementario": en este caso, escribir "Continuación de campo N° II" o "Continuación del campo N° III" o "Continuación de los campos N° II y N° III" (según sea el caso), indicar el nombre de(l/los) solicitante(s) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurasiática, Europea u OAPI), los fines por los cuales la persona nombrada es solicitante. (iii) Si en el campo N° II o en cualquier Subcampo del campo N° III el inventor o el inventor/solicitante no es inventor a los fines de todos los estados designados o a los fines de E.E.U.U.: en tal caso, escribir "Continuación de campo N° II" o "Continuación del campo N° III" o "Continuación de los campos N° II y N° III" (según sea el caso), indicar el nombre de(l/los) inventor(es) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurasiática, Europea u OAPI), a los fines por los cuales la persona nombrada es inventor; (iv) Si existe(n) otro(s) agente(s) adicionalmente a los indicados en el campo N° IV: en tal caso, escribir "Continuación de campo N° IV" e indicar, para cada uno de los otros agentes, el mismo tipo de información que la requerida en el campo N° IV; (v) Si en el campo N° VI existen más de tres solicitudes anteriores cuya prioridad es reclamada: en tal caso, escribir "Continuación del campo N° VI" e indicar, para cada solicitud adicional anterior, el mismo tipo de información que la requerida en el campo N° VI.	<u>Continuación del campo N° VI</u> 27 de junio de 2005, PA 2005 00949, DK 27 de junio de 2005, 60/694,774, US 28 de junio de 2005, 60/695,040, US Se solicita a la Oficina Receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de todas las solicitudes anteriores presentadas en Dinamarca.
2.	Si el solicitante intenta indicar el deseo de que la solicitud internacional sea tratada en alguno de los estados designados como una solicitud para una patente de adición, un certificado de adición, un certificado de adición de inventor, un certificado de adición de modelo de utilidad, en tal caso, escribir el nombre o el código de dos letras de cada país designado concerniente y la indicación "patente de adición", "certificado de adición", "certificado de adición de inventor" o "certificado de adición de utilidad", la cantidad de solicitudes emparentadas, de patentes emparentadas o de otras patentes concedidas y la fecha de otorgamiento de las patentes emparentadas o de otras patentes concedidas, o el dato de presentación de la solicitud emparentada (reglas 4.11(a)(III) y 49bis.1(a) o (b)).	
3.	Si el solicitante intenta indicar el deseo de que la solicitud internacional sea tratada en los Estados Unidos de América como una continuación o una continuación parcial de una solicitud anterior, en tal caso, escribir "Estados Unidos de América" o "US" y la indicación "continuación" o "continuación parcial" y el número y la fecha de la solicitud emparentada (reglas 4.11(a)(IV) y 49bis.1(d)).	

Campo N° V DESIGNACIONES				
La presentación de esta solicitud constituye, bajo la regla 4.9(a), la designación de todos los países signatarios vinculados por el PCT a la fecha de la presentación internacional, para el otorgamiento de todo tipo de protección disponible y, cuando corresponde, para el otorgamiento de patentes tanto regionales como nacionales.				
No obstante:				
☐ DE Alemania no es designada para ningún tipo de protección nacional ☐ KR La República de Corea no es designada para ningún tipo de protección nacional ☐ RU La Federación Rusa no es designada para ningún tipo de protección nacional				
(las casillas de arriba pueden ser utilizadas para excluir (irrevocablemente) las designaciones concernientes a los fines de evitar el cese del efecto, bajo la ley nacional, de una solicitud nacional anterior para la cual se reivindica la prioridad. Ver las notas del campo N° V para las consecuencias de las prescripciones de tal ley nacional en este y otros países.)				
Campo N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD				
Por este medio se reivindica la prioridad de la(s) siguiente(s) solicitud(es):				
Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la Solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es:		
		Solicitud nacional: país o miembro de WTO	Solicitud regional: Oficina regional	Solicitud internacional: Oficina receptora
Item (1) 30 de marzo de 2005	PA 2005 00437	DK		
Item (2) 30 de marzo de 2005	PA 2005 00438	DK		
Item (3) 27 de junio de 2005	PA 2005 00948	DK		
☒ Otras reivindicaciones de prioridad están indicadas en el campo suplementario				
Se solicita a la oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) (solo si la solicitud anterior fue presentada ante el organismo que es la oficina receptora a los fines de la presente solicitud internacional) identificada(s) arriba como:				
☐ Todos los ítem ☐ ítem (1) ☐ ítem (2) ☐ ítem (3) ☒ otros, ver campo suplementario				
* Cuando la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, indicar en el campo suplementario a lo menos un país participe de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un miembro de la Organización Mundial de Comercio ante el cual se presentó la solicitud anterior (regla 4.10(b)(ii)):				
Campo N° VII Organismo de Búsqueda Internacional				
Elección de Organismo de Búsqueda Internacional (ISA): (indicar el organismo elegido cuando dos o más Organismos de Búsqueda Internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional; se puede utilizar el código de dos letras):				
ISA/EP				
Solicitud para utilizar resultados de búsquedas anteriores; referencia a tal búsqueda: (cuando una búsqueda anterior fue llevada a cabo por o solicitada ante el Organismo de Búsqueda Internacional):				
Fecha(día/mes/año)	Número	País (u oficina regional)		
Campo N° VIII Declaraciones				
En los campos VIII(i) a (v) están contenidas las siguientes declaraciones (marcar abajo los casilleros correspondientes e indicar en la columna derecha la cantidad de cada tipo de declaración):				Cantidad de declaraciones
☐	Campo N° VIII(i)	Declaración sobre la identidad del inventor	:	
☐	Campo N° VIII(ii)	Declaración sobre el carácter del solicitante a la fecha de presentación internacional a aplicar para el otorgamiento de la patente	:	
☐	Campo N° VIII(iii)	Declaración sobre el carácter del solicitante a la fecha de presentación internacional a aplicar para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	:	
☐	Campo N° VIII(iv)	Declaración sobre actividad inventiva (solo para los propósitos de designación de US)	:	
☐	Campo N° VIII(v)	Declaración sobre revelaciones no perjudiciales o excepciones a carencia de novedad	:	

Campo Nº IX Listado de verificación; idioma de presentación:		Cantidad de ítem
Esta solicitud internacional contiene:		
a) en forma de papel, la siguiente cantidad de hojas		
Solicitud (Incluyendo hojas de declaración)	4	
Descripción (excluyendo listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos)	52	
Reivindicaciones	10	
Resumen	1	
Ilustraciones		
Subtotal cantidad de hojas	67	
Protocolo de secuencias		
Tablas relacionadas		
(para ambos, cantidad real de hojas si está presentado en forma de papel, esté o no presentado también en forma legible por computadora; ver (c) más abajo)		
Total cantidad de hojas	67	
b) ☐ Solo en forma legible por computadora (Sección 80(a)(i))		
(i) ☐ Protocolo de secuencias		
(ii) ☐ Tablas relacionadas		
c) ☐ También en forma legible por computadora (Sección 80(a)(ii))		
(i) ☐ Protocolo de secuencias		
(ii) ☐ Tablas relacionadas		
Tipo y cantidad de soportes (disquete, CD-ROM- CD-R, u otro)		
En los cuales están contenidos los		
☐ Protocolo de secuencias		
☐ Tablas relacionadas		
Las copias adicionales deben ser indicadas en los ítem 9(ii) y/o 10 (ii), en la columna derecha)		
Esta solicitud internacional está acompañada por los ítem siguientes (marcar abajo los casilleros aplicables e indicar en la columna derecha la cantidad de cada ítem):		
1. ☒ Hoja de cálculo de tasas		
2. ☐ Poder separado original del agente		
3. ☐ Poder general original del agente		
4. ☐ Copia del poder general del agente, Nº de referencia si existe:		
5. ☐ Declaración explicando la falta de firma		
6. ☐ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el campo: VI como ítem:		
7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma):		
8. ☐ Indicaciones separadas concernientes a organismos u otro material biológico depositados		
9. ☐ Listados de secuencias en forma legible por computadora (indicar tipo y cantidad de soportes)		
(i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda Internacional, según la regla 13ter (y no como parte de la solicitud internacional)		
(ii) ☐ (solo si el casillero (b)(i) o (c)(i) está marcado en la columna izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 13ter		
(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con los listados de secuencias mencionados en la columna Izquierda		
10. ☐ Tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias (indicar tipo y cantidad De soportes)		
(i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda Internacional, según la regla 802 (b-quater) (y no como parte de la solicitud Internacional)		
(ii) ☐ (solo si el casillero (b)(ii) o (c)(ii) está marcado en la columna izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 802 (b-quater)		
(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con las tablas mencionadas en la columna izquierda		
11. ☐ Otros (especificar):		
Figura de las ilustraciones que pueden acompañar el resumen	Idioma de presentación de la Solicitud internacional	Inglés
Campo Nº X Firma del solicitante, agente o representante común		
Próximo a cada una de las firmas indicar el nombre de la persona, firmante y la capacidad por la cual firma (si tal capacidad no es obvia por lectura de la solicitud)		
Copenhague, 30 de marzo de 2006		
Plougmann & Vingtoft a/s		
(Firmado)		
Henrik Skødt		

Para uso exclusivo de la Oficina Receptora		
1. Fecha de recepción real de esta solicitud internacional:	2. Ilustraciones	☐ Recibidas ☐ No recibidas
3. Fecha corregida de la recepción real debido a escritos o ilustraciones que completan la solicitud internacional pretendida y recibidos más tarde pero en término:		
4. Fecha de recepción en término de las correcciones requeridas según artículo PCT 11(2)		
5. Organismo de Búsqueda Internacional (<i>cuando dos o más son competentes</i>) ISA/		
6. ☐ Transmisión de copia de búsqueda demorada hasta el pago de la tasa de búsqueda		

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 5 de octubre de 2006**
(05.10.2006)
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2006/102900 A1**
-

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/421 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/DK2006/000181
- (22) **Fecha de presentación internacional:** 30 de marzo de 2006
(30.03.2006)
- (25) **Idioma de la presentación:** inglés
- (26) **Idioma de la publicación:** inglés
- (30) **Antecedentes de prioridad:**
PA 2005 00437 del 30 de marzo de 2005 (30.03.2005) DK
PA 2005 00438 del 30 de marzo de 2005 (30.03.2005) DK
PA 2005 00948 del 27 de junio de 2005 (27.06.2005) DK
PA 2005 00949 del 27 de junio de 2005 (27.06.2005) DK
60/694,774 del 27 de junio de 2005 (27.06.2005) US
60/695,040 del 28 de junio de 2005 (28.06.2005) US
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):** **ASTION DEVELOPMENT A/S** [DK/DK]; Fruebjergvej 3, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** **WEIDNER, Morten, Sloth** [DK/DK]; Kaningårdsvej 27, DK-2830 Virum (DK).
- (74) **Plougmann & Vingtoft A/S;** Sundkrogsgade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente

euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: COMPOSICIONES Y SALES DERMATOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

(57) Resumen

Composiciones dermatológicas de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado adecuado adaptado para el tratamiento de una enfermedad dermatológica, donde al menos dos de las enzimas seleccionadas entre la proteína tirosina quinasa Syk, la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la fosfodiesterasa IV cumplen una función en una enfermedad dermatológica. La invención también abarca composiciones dermatológicas para el tratamiento de prurito.

WO 2006/102900 A1

PCT/DK2006/000181

**COMPOSICIONES Y SALES DERMATOLÓGICAS PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS**

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con la farmacología y con la formulación farmacéutica de composiciones dermatológicas adecuadas para la aplicación tópica de oxaprozina, o un compuesto estrechamente relacionado, en el
10 tratamiento de enfermedades dermatológicas, en particular eczema.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Ahora se ha descubierto que la oxaprozina, reconocida hasta el presente como una droga anti-inflamatoria no
15 esteroide (NSAID), inhibe eficazmente las enzimas proteína tirosina quinasa Syk, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la fosfodiesterasa IV (PDE-IV) a dosis farmacológicamente relevantes y reduce eficazmente los síntomas y la inflamación en un modelo en animales de dermatitis de
20 contacto.

Está aceptado en general que el término "drogas antiinflamatorias no esteroides" se usa convencionalmente para describir compuestos con una fórmula molecular basada en un anillo fenol o benceno sustituido y cuyas acciones

farmacológicas se relacionan principalmente con la inhibición de la enzima ciclooxigenasa-1 (Cox-1) y, en cierta medida, también con la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) (ver Greaves MW. *Pharmacology and*
5 *significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases. J Am Acad Dermatol* 1987, abril; 16(4): 751-64). Mientras que las prostaglandinas derivadas de Cox-1 no se producen en la piel, la enzima cox-2 produce prostaglandinas en los sitios de inflamación, por lo que el
10 objetivo de la terapia antiinflamatoria farmacológica en el pasado ha sido inhibir las prostaglandinas derivadas de Cox-2.

Sin embargo, según el descubrimiento del inventor de la presente, la oxaprozina presenta un perfil
15 farmacodinámico y de seguridad bastante diferente en comparación con otras NSAID conocidas.

La activación enzimática de cada una de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y fosfodiesterasa IV (PDE-IV) es un paso crucial en
20 el proceso inflamatorio y opera en niveles de jerarquía mucho más elevados que la vía de la ciclooxigenasa. Por ello, la oxaprozina interfiere con múltiples vías cruciales en la cascada inflamatoria, lo que hace que esta droga sea mucho más promisorio como un candidato anti-inflamatorio,

en particular con respecto al tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias, tal como eczemas, que lo esperado previamente.

Las proteína tirosina quinasas SYK y ZAP-70 son una
5 clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a un residuo tirosina localizado en un sustrato proteico. Median la primera respuesta de señal detectable del proceso inflamatorio con la activación de mastocitos, células T y células B, que llevan a múltiples
10 cascadas de reacciones proinflamatorias. La proteína tirosina quinasa SYK participa en las respuestas celulares a la desgranulación, síntesis de mediador lipídico y producción de citoquinas en las células inflamatorias, y se supone que la proteína tirosina quinasa SYK participa en
15 reacciones alérgicas o inflamatorias controlando las funciones de mastocitos, basófilos y eosinófilos. La proteína tirosina quinasa ZAP-70 es necesaria para el desarrollo de las células T y para la función de receptor de antígeno de las células T.

20 Las enzimas PDE-IV pertenecen a la familia de las fosfodiesterasas (PDE), que son responsables de la hidrólisis del adenosin y guanosin monofosfato cíclico intracelular (AMPC y GMPC, respectivamente). La fosfodiesterasa de tipo IV es una enzima específica de AMPC

localizada en las células de la musculatura lisa de las vías aéreas así como en las células inmunes e inflamatorias. La enzima tipo IV es una enzima clave en la hidrólisis de AMPc en mastocitos, basófilos, eosinófilos, 5 monocitos y linfocitos.

Asimismo, además de los sistemas enzimáticos reconocidos por el inventor de la presente, la oxaprozina inhibe la anandamida hidrolasa (una amida hidrolasa de los ácidos grasos) en neuronas y la activación del NF-kappaB en 10 células inflamatorias. La oxaprozina también induce la apoptosis de los monocitos activos en forma dependiente de la dosis. (*Dallegri, Franco. A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozin. (Expert Opin Pharmacother 2005, mayo; 6(5): 777-85).*

15 Evidentemente, el inventor de la presente ha reconocido el enorme potencial farmacológico de la oxaprozina, al menos con respecto al tratamiento de enfermedades dermatológicas, al ser un compuesto único capaz de modificar varias de las principales vías clave de 20 la respuesta inmunológica en vivo, modificación que habitualmente requiere administrar varios compuestos para obtener ese mismo efecto.

En tanto la oxaprozina y los NSAID se vienen usando hace largo tiempo en el tratamiento de enfermedades

inflamatorias sistémicas, como la osteoartritis y la artritis reumatoide, hasta ahora no se había destacado ni demostrado la utilidad de la oxaprozina en el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias, tal como
5 eczemas.

Se han sugerido y desarrollado algunas NSAID para el tratamiento de enfermedades dermatológicas específicas. Entre ellas se pueden mencionar el ácido acetilsalicílico, indometacina y parfenac (comercializado como bufexamac®)
10 que se han usado durante mucho tiempo en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. El ácido acetilsalicílico se ha usado en el tratamiento del prurito en el eczema atópico; la indometacina se ha usado en el tratamiento de quemaduras solares, y el parfenac se ha usado en el
15 tratamiento del eczema, la dermatitis y el prurito perianal (Greaves MW. *Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases, J Am Acad Dermatol* 1987, abril; 16(4): 751-64).

El ácido salicílico se ha usado en el tratamiento de
20 la psoriasis (Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. *Salicylic acid gel for scalp psoriasis. Clin Exp Dermatol* 1986, mayo; 11(3):260-2) y en el tratamiento del prurito (Thomsen JS, Simonsen L, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J. *The effect of topically applied salicylic compounds on*

serotonin-induced scratching behaviour in hairless rats. Exp Dermatol 2002, agosto; 11(4):370-5).

La indometacina aplicada en forma tópica demostró respuesta en un modelo animal de dermatitis de contacto
5 (*Lowe NJ, Virgadamo F, Stoughton RB. Anti-inflammatory properties of a prostaglandin antagonist, a corticosteroid and indomethacin in experimental contact dermatitis. Br J Dermatol 1977, abril; 96(4):433-8*) y el tratamiento tópico con flubiprofeno reduce la inflamación en la piel humana
10 (*Black AK, Hensby CN, Greaves MW. The effect of topical flurbiprofen on human skin inflammation [proceedings]. Br J Clin Pharmacol 1980, enero; 9(1):125P).*

Sin embargo algunos NSAID no han podido demostrar suficiente capacidad para tratar la inflamación en
15 determinadas enfermedades de la piel. Por ejemplo, un estudio demuestra que la aplicación tópica de indometacina tiene escaso efecto para el alivio del eritema y edema en la inflamación moderada a severa que sigue a un tratamiento con crioterapia. En comparación, la aplicación tópica del
20 corticoide clobetasol propionato demostró tener efecto (*Humphreys F, Spiro J. The effects of topical indomethacin and clobetasol propionate on post-cryotherapy inflammation. Br J Dermatol 1995 mayo; 132(5):762-5*). Green y Shuster demuestran que la indometacina al 1% tópica no tuvo efecto

sobre la psoriasis en placas estable crónica en estudios con seres humanos (Green CA, Shuster S. *Lack of effect of topical indomethacin on psoriasis. Br J Clin Pharmacol* 1987, septiembre; 24(3):381-4).

5 Desafortunadamente, el uso tópico de las diversas NSAID está asociado con efectos secundarios cutáneos significativos. Por ejemplo, el bufexamac se comercializa para el tratamiento del prurito y la alergia de contacto, pero se ha informado que el compuesto en sí provoca alergia
10 de contacto. Además, se informa que la aspirina y la indometacina pueden inducir las reacciones de urticaria, mientras que el piroxicam puede llevar a dermatitis fototóxicas o fotoalérgicas. Los compuestos Ketoprofeno y Bufexamac son considerados como los principales alérgenos
15 de contacto (Gebhardt M y Wollina U. *Cutaneous side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) en Z Rheumatol* 1995, noviembre; 54(6):405-12). Diclofenac es otro NSAID que se asocia con efectos secundarios cutáneos cuando se lo aplica en forma tópica, ya que se puede
20 desarrollar una dermatitis de contacto de tipo irritativo (Rivers JK y McLean DI. *An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol* 1997, octubre; 133(10):1239-42).

Por consiguiente, los hallazgos del inventor de la presente son bastante sorprendentes porque a diferencia de las otras NSAID usadas, se ha encontrado que la oxaprozina es muy eficaz y seguro en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Al considerar la presente invención y el tratamiento de tejidos inflamados de la piel, la oxaprozina no debe considerarse ya como un NSAID típico, ya que sus principales propiedades farmacodinámicas, en lo que a la piel inflamada respecta, no incluyen la inhibición de la ciclooxigenasa (Cox-1/Cox-2). De hecho, la oxaprozina es uno de los NSAID que menos inhibe la actividad de Cox-2 y menos selectividad tiene en la inhibición de la Cox-2 (Kawai S. *Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastrointestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs. A clinical consideration. En Inflamm. Res. Suplemento 2 (1998) S102-S106*). Por consiguiente, el inventor de la presente cree que la oxaprozina ya no pertenece al grupo de inhibidores de Cox-2.

De acuerdo con los nuevos hallazgos existe una necesidad de una aplicación tópica segura y eficaz de oxaprozina para el manejo de enfermedades dermatológicas. Sin embargo, la propia oxaprozina tiene una solubilidad pobre en agua. Por lo tanto, persiste la necesidad de

proveer composiciones dermatológicas que contienen oxaprozina que exhiban suficiente penetración en la capa más externa de la piel (epidermis) con el fin de lograr una distribución suficiente de oxaprozina dentro de la piel
5 para un tratamiento local óptimo de una enfermedad dermatológica.

En numerosas solicitudes de patente se hace referencia a composiciones dermatológicas de NSAID, pero ninguna de estas citas ha reconocido el problema con la administración
10 tópica de oxaprozina ni han proporcionado solución alguna a dicho problema.

US2005014729A1 y WO05009342A2 (Pharmacia Corporation) describen en términos generales composiciones tópicas de inhibidores de ciclooxigenasa-2. De acuerdo con
15 US2005014729A1 y WO05009342A2, el inhibidor de Cox-2 puede proveerse opcionalmente en la forma de la sal aceptable para uso farmacéutico. Aunque en las solicitudes se menciona oxaprozina como un ejemplo de un inhibidor de Cox-2, en dichas solicitudes no se revelas ni describen
20 explícitamente composiciones dermatológicas que comprenden oxaprozina. Además, el inventor de la presente es de la opinión que la oxaprozina no es de hecho un inhibidor de Cox-2.

El principal objeto de la WO05027977A2 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) se refiere a formulaciones dermatológicas en gel de diclofenac esencialmente libres de ácido hialurónico con un peso molecular entre 150.000 y 5 750.000 Daltons con el fin de tratar la queratosis actínica. Se sugiere aplicar otros NSAID, incluyendo oxaprozina en las composiciones de gel.

Varias otras fuentes se refieren a composiciones dermatológicas de NSAID, pero no destacan la aplicación del 10 NSAID en la forma de una sal:

La JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC) se refiere a composiciones dermatológicas (formulaciones en crema) destinadas al tratamiento de la piel seca mediante la administración tópica de un NSAID, preferiblemente 15 bufexamac, indometacina, ibuprofeno o tenoxicam, junto con 10-20% de un agente de retención del agua.

La publicación WO0059475A1 (Lipocine) se refiere a composiciones dermatológicas que comprenden un NSAID ionizable y un vehículo que comprende un compuesto capaz de 20 ionizar el NSAID (se sugiere el 2-aminoetanol), un tensioactivo y un triglicérido.

Las publicaciones WO02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) se refiere a composiciones de NSAID que se pueden administrar en forma tópica (específicamente, piroxicam,

tenoxicam, tolmetin, diclofenac y ketorolac) en combinación con un agente terapéutico secundario, como un antibiótico, antibacteriano, antiviral, anestésico, analgésico, antialérgico, corticoide, retinoide, antihistamínico, 5 medicaciones inmunosupresoras y antiproliferativas, y mezclas de los mismos.

La publicación US2005232957A1 (Katz K) se refiere a composiciones dermatológicas para el tratamiento de la piel seca mediante la administración de inhibidores específicos 10 o inespecíficos de cox.

También se han sugerido formulaciones oftálmicas (WO9531968 y WO0205815).

Además, una serie de solicitudes de patentes se refieren a composiciones dermatológicas de oxaprozina en 15 combinación con otros agentes con acción terapéutica, como opiáceos (WO9709973), ácido salicílico (US 5804572), farnesol (WO0062743), agente antiviral (WO0069255 y WO04056349), xantinas (WO0069406), ácido ferúlico, ácido cafeico o ácido tánico (WO02069963), inhibidor selectivo de 20 la Cox-2 como el celecoxib (WO02096435), agentes antivirales (WO03059347), antibióticos (WO03061704), retinol (WO03105806), indol (EP1424325), antagonistas EP-3 (EP1426059), capsaicina (WO04056305) y lactamato (WO04093796).

En la WO9810742 se sugieren composiciones dermatológicas de oxaprozina libres de agua, mientras que la invención de la US20030157138 se refiere a composiciones dermatológicas diseñadas de modo de asegurar la licuación de la composición al ser aplicada a la piel mediante la
5 incorporación en la composición dermatológica del 1-25 por ciento de un agente de solidificación y del 75-99 por ciento de un solvente hidrofóbico.

El inventor de la presente también ha encontrado que
10 una sal particular de oxaprozina, a saber, la sal de monoetanolamina, provee excelentes propiedades cuando se emplea en una formulación dermatológica. Es digno de mención que en ninguna de las patentes o solicitudes de patente anteriores destacan el uso de dicha sal en
15 composiciones dermatológicas. Las sales de oxaprozina han sido descritas con anterioridad en términos generales en US2005014729A1 y WO05009342A2 (Pharmacia Corporation). La solicitud de patente WO 9744022 se relaciona con sales de potasio, sodio o Tris de oxaprozina para su uso en
20 composiciones que se pueden administrar por vía oral y la Patente de los EE.UU. N°: 4.465.838 se relaciona con la sal de calcio de oxaprozina para su uso en una administración oral.

La monoetanolamina es una amina biológica, cuya denominación química es 2-aminoetanol (olamina). La amina es la base natural de determinados fosfolípidos presentes en la membrana celular de mamíferos y se usa para diversos fines industriales.

Por consiguiente, la presente invención provee composiciones dermatológicas que son eficaces y seguras en el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Esto resulta algo sorprendente porque a lo largo del tiempo se ha intentado en varias oportunidades aplicar las NSAID en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, pero con éxito limitado hasta el momento debido al poco efecto y una significativa irritación de la piel.

RESUMEN DE LA INVENCION

Sorpresivamente, el inventor de la presente encontró que la oxaprozina, a diferencia de otros NSAID, posee un fuerte potencial terapéutico en el manejo de enfermedades dermatológicas, en las que la inhibición de al menos una de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK; proteína tirosina quinasa ZAP-70; y fosfodiesterasa IV (PDE-IV) en la piel llevará al alivio, la supresión o remoción de inflamación de una enfermedad dermatológica. Se considera en particular que dichas enfermedades dermatológicas incluyen diversas formas de eczemas, como dermatitis de

169
contacto, dermatitis atópica y eczema de las manos. Además, dicha inhibición también removerá, aliviará o reducirá el síntoma predominante en estas enfermedades, es decir, el prurito, además de otros síntomas como el eritema y edemas.

5 Los datos experimentales que se incluyen en la presente verifican claramente el alivio significativo inmediato y completo de los síntomas característicos de inflamación asociados con diversas formas de eczemas (Véase los Ejemplos 2 (dermatitis de contacto irritativa y
10 dermatitis atópica), 3 (inflamación por picaduras de insectos), 4 (psoriasis) y 5 (dermatitis de contacto inducida por oxazolona en ratones). Los datos en seres humanos incluidos en la presente demuestran claramente el alivio significativo inmediato y completo del prurito en
15 pacientes afectados por dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis. Además, el eritema y la descamación de la piel también mejoraron durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento, indicando un efecto terapéutico sobre la enfermedad de base causante del prurito. La
20 oxaprozina exhibió, en dosis clínicamente relevantes, un fuerte efecto inhibidor, comparable por lo menos con el obtenido con el potente corticoide betametasona-17-valerato.

El inventor de la presente plantea la hipótesis de que el convincente efecto observado con oxaprozina está asociado con las excelentes propiedades farmacológicas de la oxaprozina, es decir, la inhibición, en concentraciones
5 micromolares de una o más de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y PDE-IV. Se prevé que dichas concentraciones micromolares de oxaprozina estarán presentes en la piel con la administración tópica, pero también se prevé que después de la administración
10 sistémica también esté presente en dosis con acción farmacológica.

A diferencia de los agentes terapéuticos existentes usados para tratar enfermedades dermatológicas inflamatorias, como los eczemas, los tratamientos de
15 acuerdo con la presente invención tienen la ventaja de no tener probabilidades de asociarse con ningún efecto secundario serio, ya que se ha demostrado que la oxaprozina es segura y bien tolerada por el organismo en dosis con relevancia farmacéutica. Por ejemplo, la oxaprozina (en la
20 forma de su sal de monoetanolamina) no produce ningún efecto secundario cutáneo en la forma de sensibilización, reacción fototóxica o irritación dérmica aguda. Además, la formulación dermatológica de esta invención mostró una

buena tolerancia cutánea aún cuando es aplicada consecutivamente a una concentración del 5% por 28 días.

Desafortunadamente, las propiedades físicoquímicas de la oxaprozina hacen que esta molécula sea difícil de
5 formular satisfactoriamente en composiciones dermatológicas destinadas al tratamiento local de la piel. Se debe alcanzar una concentración alta sobre la superficie de la piel para lograr la penetración de cantidades suficientes en las capas relevantes de la piel incluyendo la epidermis
10 y la dermis. La principal razón de esta dificultad deriva de la escasa solubilidad de la oxaprozina tanto en la fase acuosa como en la fase lipídica de una composición dermatológica.

El problema con la solubilidad pobre se puede resolver
15 mejorando la solubilidad de oxaprozina por adición de diversos solubilizadores, tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico o dietilenglicol monoetil éter, a la composición dermatológica. Desafortunadamente, estos solubilizantes son irritantes de la piel que pueden agravar
20 el cuadro y a menudo añaden propiedades no deseadas a las composiciones, por ejemplo, reducen la tolerancia a la composición.

Además, el propio compuesto puede causar problemas de tolerabilidad a la piel debido a su bajo valor de pH.

El inventor de la presente encontró, sorprendentemente, que el problema con la oxaprozina y los compuestos estrechamente relacionados se resuelve, al menos en parte, suministrando la oxaprozina o el compuesto

5 estrechamente relacionado en forma de sal soluble en agua. Dichas composiciones suministran cantidades suficientes de oxaprozina a la piel enferma porque la composición puede contener concentraciones aún mayores de oxaprozina, sin producir soluciones saturadas de oxaprozina con el riesgo

10 del desarrollo de cristales de oxaprozina. Además, se obtienen sales que son fisiológicamente compatibles con respecto a las propiedades deseadas de pH en la piel, porque las sales tienen un pH que corresponde al grupo básico de la oxaprozina. Además, sorprendentemente se

15 encuentra que si bien la forma disociada de la oxaprozina tiene escasa afinidad para penetrar la capa superior de la piel, el estrato córneo, debido a que está en forma ionizada, se verifica que la forma disociada de la oxaprozina revierte nuevamente a su forma original no

20 ionizada cuando se aplica a la piel, que normalmente tiene un pH bajo. La forma original tendrá mayor afinidad por el estrato córneo. Por lo tanto, se obtiene una captación dérmica suficiente de oxaprozina incluso después de la aplicación tópica de oxaprozina disociada.

Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se relaciona con una composición dermatológica que comprende oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en la forma de una sal soluble en agua, tal como una sal que
5 tiene una solubilidad en agua a 25°C de al menos 5 mg/ml, tal como al menos 10 mg/ml, tal como al menos 20, 25, 30, 50 mg/ml; y un vehículo que comprende uno o más ingredientes o vehículos aceptables para uso dermatológico.

Ventajosamente, dichas composiciones son física y
10 químicamente estables; no causan problemas de tolerancia en la piel, tal como eritema y llagas abiertas y permiten tratar eficazmente las enfermedades dermatológicas inflamatorias, en particular eczemas.

El inventor de la presente también ha reconocido que
15 el 2-aminoetanol es un contraión muy interesante para la oxaprozina, gracias a su naturaleza balanceada hidrofílica y lipofílica que tendrá alta afinidad por el estrato córneo, lo que significa que este particular compuesto se remueve fácilmente de la capa superior de la piel a través
20 de la difusión por el estrato córneo. Por el contrario, los contraiones más hidrofílicos tienden a acumularse en la superficie de la piel porque no pueden penetrar fácilmente el estrato córneo, lo que se traducirá en menor difusión de la oxaprozina cuando el contraión sea de naturaleza

hidrofílica. Se considera que dichos contraiones comprenden K^+ , Na^+ , Ca^{2+} y TRIS, que han sido seleccionados para composiciones orales de liberación rápida. Por consiguiente, el inventor ha proporcionado una sal con
5 buenas propiedades fisicoquímicas y que tiene una buena permeabilidad para la piel.

Por lo tanto, el inventor de la presente encontró que la sal monoetanolamina de la oxaprozina o de derivados estrechamente relacionados posee excelentes propiedades, al
10 menos con respecto a la aplicación tópica de la oxaprozina y con respecto a la tolerancia.

Así, un segundo aspecto de la invención se refiere a la sal 2-aminoetanol de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde el catión 2-aminoetanol
15 está asociado con un anión oxaprozina.

En aún otros aspectos, la invención se refiere al uso de la composición dermatológica de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria, en particular
20 eczemas.

Por ello, la invención también se relaciona con un método para tratar una enfermedad dermatológica inflamatoria, en particular eczemas, que comprende

administrar una composición dermatológica de la invención a un sujeto que lo necesita.

En los diversos aspectos de la invención, el tratamiento o la prevención de una enfermedad dermatológica inflamatoria comprende:

- el tratamiento de eczemas;
- el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad en la piel;
- el tratamiento de alergias tipo IV en la piel;
- 10 ▪ el tratamiento de alergias tipo I en la piel;
- el tratamiento o la prevención de dermatitis de contacto;
- el tratamiento o la prevención de dermatitis de contacto alérgica;
- 15 ▪ el tratamiento o la prevención de dermatitis de contacto irritativa;
- el tratamiento de dermatitis atópica;
- el tratamiento de eczema de las manos; o
- el alivio, la remoción o la prevención de uno o
- 20 más de los siguientes síntomas de la piel seleccionados del grupo formado por prurito; edema; eritema; y descamación en un sujeto que sufre de una enfermedad dermatológica inflamatoria.

Aún otros aspectos se relacionan con el uso de la composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de piel con prurito en general, o de prurito asociado con o causado por una de
5 las enfermedades dermatológicas mencionadas en la presente, o de prurito asociado con o causado por medicaciones sistémicas, prurito asociado con o causado por exposición al agua o prurito asociado con o causado por una enfermedad sistémica.

10 Por ello, la invención también se relaciona con un método para tratar prurito en la piel en un sujeto que lo necesita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 El inventor de la presente ha reconocido la necesidad de formulaciones dermatológicas adaptadas para la administración tópica de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, preferiblemente a la piel enferma, tal como, en particular, la piel de un sujeto que
20 tiene eczema. Es importante notar que dichas composiciones deberán administrar una concentración local suficientemente alta de oxaprozina disuelta a la dermis sin necesidad de agregar solubilizantes a la composición dermatológica.

Es importante notar que las composiciones dermatológicas de esta invención deberán ser adecuadas para su aplicación a la piel afectada por una enfermedad dermatológica, como las enfermedades dermatológicas asociadas con, o causadas por, reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas tipo I y tipo IV, por ejemplo, eczemas.

A diferencia de las composiciones dermatológicas previas de oxaprozina u otros NSAID, el inventor de la presente ha puesto énfasis en la necesidad de suministrar oxaprozina en forma de sal soluble en agua. Además, el inventor ha puesto énfasis en la necesidad de aplicar composiciones dermatológicas en base acuosa, lo que puede ayudar a obtener el efecto deseado. Por ejemplo, la composición dermatológica en sí (es decir, el vehículo) puede modificar el estrato córneo con el fin de obtener la tasa de penetración deseada o la administración suficiente de oxaprozina o del compuesto estrechamente relacionado a la piel normal o enferma. Por lo tanto, el vehículo puede alterar la solubilidad y/o la capacidad de difusión de la sal de oxaprozina de la invención dentro del estrato córneo. En una formulación óptima, la administración de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado tendrá como resultado altas concentraciones locales de

oxaprozina o del compuesto relacionado en las células de la piel.

Por ello, la presente invención provee en un aspecto una formulación dermatológica que comprende i) oxaprozina o
5 un compuesto estrechamente relacionado en la forma de una sal soluble en agua y ii) un vehículo que comprende uno o más ingredientes o vehículos aceptables para uso dermatológico.

La composición dermatológica está destinada a ser
10 aplicada en forma tópica a la piel para el tratamiento local de las superficies más externas de la piel en un sujeto que lo necesita. Por lo tanto, las preparaciones oftálmicas y los parches transdérmicos no están necesariamente dentro del alcance de la presente invención
15 y en algunas realizaciones se los puede considerar como realizaciones excluidas de las composiciones dermatológicas mencionadas en la presente.

El término "piel" incluye la piel de todo el cuerpo, incluyendo el cuero cabelludo, la frente, cabeza, brazos,
20 piernas, pechos, zona perianal, etcétera. El término "piel" también incluye diversas capas de la piel, como el estrato córneo, la epidermis y la dermis.

El término "soluble en agua o hidrosoluble" se usa para definir oxaprozina, o un compuesto estrechamente

relacionado, modificada de manera que tengan una solubilidad en agua mucho mayor que la de la oxaprozina, tal como 5, 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400 y 500 veces mayor. La solubilidad de la oxaprozina en agua a 25°C es de aproximadamente 1,7 mg/ml. Por lo tanto, una modificación soluble en agua de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado denota una modificación que tiene como resultado una solubilidad de la oxaprozina modificada en agua a 25°C de por lo menos 5, 10, 20, 25, 30 y 50 mg/ml, tal como preferentemente 75, 100, 150, 200, 250 o incluso por lo menos de 300 mg/ml.

El término "vehículo" se usa para definir una base líquida, sólida o semisólida preparada con excipientes o vehículos adecuados para uso dermatológico, en la cual la forma soluble en agua de oxaprozina o del compuesto estrechamente relacionado está disuelta, suspendida o preferiblemente disuelta.

El término "adecuado para uso dermatológico", como se usa en la presente, significa que el ingrediente, transportador o vehículo así descriptos son adecuados para usar en contacto con el tejido queratinoso humano, en particular con respecto a la aplicación a la piel eczematosa sin efectos no deseados de toxicidad,

incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica o similares.

La frase "presencia local de la sal en la piel" incluye la administración tópica de la sal a la piel con el
5 supuesto de que la absorción sistémica de la sal es limitada o nula. Administración tópica implica la intención de que menos del 50% en peso, por ejemplo menos del 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o del 5% en peso de la sal administrada tópicamente puede ingresar al torrente
10 sanguíneo o ser recuperado en orina y materia fecal. Un método de tratamiento local de un sitio de inflamación de la piel o de irritación de la piel en un sujeto comprende aplicar la composición a la superficie de la piel del sujeto, preferiblemente en una localización que está por
15 encima o adyacente al sitio de la inflamación y/o irritación, y dejar la composición colocada durante un período de tiempo eficaz para permitir la administración local de una cantidad terapéutica del principio activo.

El término "piel enferma" en el contexto de la
20 presente significa la piel afectada por una enfermedad dermatológica como, en particular, eczemas.

El inventor encontró que es un prerrequisito para las composiciones dermatológicas de la invención que la oxaprozina se aplica en una forma soluble en agua con el

fin de posibilitarle alcanzar altos niveles de dosis en la piel, al menos cuando también se tiene en cuenta obtener buena tolerancia y baja irritación de la piel.

Las modificaciones soluble en aguas de la oxaprozina o
5 de un compuesto estrechamente relacionado se pueden obtener con diversos medios, por ejemplo:

- por la micronización de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en partículas dentro de la gama micro, por ejemplo, donde más del 80% de las
10 partículas tiene un diámetro de partícula inferior a 30 μm o aún menor;

- suministrando la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en forma de dispersión molecular, por ejemplo, donde la oxaprozina está
15 disuelta en un solvente adecuado, agregándose después silicona con una gran superficie bajo la formación del polvo seco;

- mediante la formación de complejos, como complejos de inclusión con ciclodextrinas; y

- 20 • mediante la formación de sales soluble en aguas.

Se ha encontrado que las sales soluble en aguas de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado se pueden aplicar por simple reacción del grupo ácido libre de la oxaprozina o de la cadena R del compuesto estrechamente

relacionado con bases adecuadas para formar sales adecuadas para uso farmacéutico, por ejemplo, sales de adición básica. El tipo de sal dependerá del cuadro específico a tratar y del tipo específico de formulación. Por lo tanto, se puede aplicar una plétora de sales de adición básica.

Los ejemplos sales de adición básica comprenden sales de Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn y Mn. Típicamente, las bases orgánicas para usar en la preparación de una sal por adición de bases son aminas primarias, secundarias o terciarias que incluyen alquilfenilamina, amonio, 2-aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina, benetamina, benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaina, purina, pirrolidina, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, espermidina, y similares. Además, las sales de adición básica se pueden derivar de la reacción con aminoácidos naturales tales como con glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina,

183

histidina, omitina, lisina, arginina, serina, treonina y
fenilalanina y con aminoácidos no naturales tales como D-
isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina
sustituida donde los sustituyentes se seleccionan entre
5 nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, amonio o sales
de amonio sustituidas y sales de aluminio.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de sales
relevantes:

- sales metálicas, donde el catión típicamente se
10 puede seleccionar entre Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Ca^{++} ,
 Cu^+ , Zn^+ y Mn^+ ;

- Sales amina formadas por la reacción del ácido
libre de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente
relacionado con aminas primarias, secundarias o
15 terciarias incluyendo alquilfenilamina, amonio, 2-
aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina,
benetamina, benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol,
dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-
dimetilaminoetanol, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-
20 etilpiperidina, glucamina, glucosamina, glicinol,
hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina,
metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina,
procaína, purina, pirrolidina, teobromina, tiamina,

trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, espermidina, y similares);

• Sales amina formadas por la reacción del ácido libre de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado con aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, omitina, lisina, arginina, serina, treonina, y fenilalanina y con aminoácidos no naturales tales como D-isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina sustituida donde los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, amonio o sales de amonio sustituidas y sales de aluminio.

Se considera que se puede aplicar cualquier base en la formación de la sal soluble en agua en tanto la solubilidad en agua a 25°C sea mayor que aproximadamente 5, 10, 20, 25, 30, 40 ó 50 mg/ml, tal como preferentemente mayor que 75, 100, 150 y 200 mg/ml.

Más aún, para obtener una sal soluble en agua con un pH en agua en el rango entre 6 y 8, dicha sal soluble en agua preferentemente se obtiene a partir de bases que tienen una pKa en el rango entre 8 y 12, preferentemente entre 8,5 y 11, más preferentemente entre 8,5 y 10,5. Es

decir que la sal soluble en agua se puede obtener a partir de aminas orgánicas, donde el grupo amino tiene una pKa en el rango entre 8-12, preferentemente entre 8,5-11, más preferentemente entre 8,5 y 10,5, tal como aproximadamente
5 en el rango entre 8,5 y 10.

En realizaciones de interés de la presente invención, la sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado se prepara principalmente con menos contraiones hidrofílicos porque penetran fácilmente la piel y se
10 remueven fácilmente de la capa superior de la piel, evitando así el taponamiento de las células de la piel que podría aparecer con contraiones más hidrofílicos. Se considera que dichos contraiones menos hidrofílicos comprenden monoetanolamina y otros contraiones orgánicos
15 con valores log P del mismo orden que los de la monoetanolamina o con pesos moleculares del mismo orden. Se considera que dichos contraiones comprenden aminas orgánicas o aminoácidos tales como, por lo menos, etilendiamina, dietanolamina, colina, L-lisina y
20 glucosamina. Como se usan en la presente, monoetanolamina y 2-aminoetanol son términos intercambiables. Los contraiones que son menos utilizables de acuerdo con la presente invención comprenden contraiones inorgánicos, como Li^+ ,

Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Ca^{++} , Cu^+ , Zn^+ y Mn^+ y algunas aminos orgánicas hidrofílicas, como la TRIS.

La valor log P de la monoetanolamina es de aproximadamente -1,3 y el peso molecular de aproximadamente 61,1 dalton. Por ello, se pueden usar otros contraiones seleccionados entre aminos orgánicas con un valor log P inferior a 0, preferentemente inferior a -0,5. Idealmente, dichas aminos orgánicas tienen un valor log P entre 0 y -10, preferentemente entre 0 y -5, aún más preferentemente entre 0 y -3, tal como entre 0 y -2,5.

Las composiciones dermatológicas deben ser estables desde el punto de vista físico, químico y biológico y no deben prevenir que la sal de la invención, al menos en un grado importante, pase del vehículo al estrato córneo. Un problema a enfrentar con la invención dermatológica de la presente es el contenido de sal (contenido de electrolitos), ya que diversos emulsionantes son sensibles al contenido de electrolitos, lo que puede resultar en la ruptura de la emulsión y la separación de la fase lipofílica de la fase hidrofílica de una emulsión.

Asimismo, es deseable obtener composiciones dermatológicas que tengan una limitada absorción sistémica, incluso después de su aplicación a la piel enferma. Por lo

tanto, la composición dermatológica tiene que diseñarse de acuerdo con estas consideraciones.

Se deben tener en cuenta numerosos parámetros al diseñar la composición dermatológica; 1) la concentración
5 de la sal soluble en agua, 2) cuando están presentes, la relación entre las fases hidrofílica y lipofílica, 3) viscosidad, 4) contenido de potenciadores de la permeación, 5) selección de los constituyentes de la fase oleosa, tal como lípidos, emulsionantes, coemulsionantes y agentes
10 tensioactivos y 6) pH. Dichos parámetros afectarán la tasa de penetración de la sal de oxaprozina a través del estrato córneo o afectarán la cantidad de la sal soluble en agua que puede ser retenida dentro de la epidermis y/o de la parte superior de la dermis.

15 La frase "fase hidrofílica" denota solución acuosa, agua y algo que 'gusta del agua', es decir, algo que típicamente está polarizado eléctricamente y es capaz de formar ligaduras de hidrógeno con moléculas de agua, permitiendo que se disuelva más fácilmente en agua que en
20 aceite u otros solventes "no polares". La fase hidrofílica comprende típicamente del 20% al 100% en peso de agua incluida el agua estéril, más preferiblemente del 50% al 100% de agua, en particular del 80 al 100% de agua. La fase hidrofílica puede comprender además otros ingredientes

líquidos hidrofílicos e ingredientes que se disuelven o suspenden en la fase acuosa, tales como antioxidantes, solventes polares, tensioactivos, emulsionantes, potenciadores de la permeación, reguladores del pH, 5 conservantes, colorantes y sabores.

Fase lipofílica denota una fase oleosa/grasa que contiene uno o más componentes grasos y oleosos como se describe más adelante, optativamente combinados con emulsionantes, tensioactivos, emolientes, antioxidantes, 10 conservantes, colorantes y sabores.

En términos generales, las composiciones dermatológicas se pueden suministrar con diversos diseños, por ejemplo en forma de emulsión, incluyendo una microemulsión y una formulación en liposomas, gel, 15 solución, linimento, ungüento, espuma, spray, aerosol, microesponja, parche o polvo.

Al considerar la aplicación de una composición dermatológica a la piel enferma y para obtener una 20 administración satisfactoria de una sal soluble en agua a través del estrato córneo a la dermis, la composición debe estar adaptada a dichos cuadros. La piel enferma, como la piel afectada por una enfermedad dermatológica como se define en la presente, particularmente por eczemas, con

frecuencia tiene interrupciones en su superficie y el estrato córneo no se encuentra intacto. Por lo tanto, resultan deseables composiciones dermatológicas que sean fáciles de aplicar a la piel enferma, en particular a
5 grandes áreas de la piel y que permitan la dispersión uniforme de la sal de oxaprozina por toda la piel afectada. Se considera que dichas composiciones comprenden emulsiones, geles, soluciones, sprays, espumas y aerosoles, preferiblemente emulsiones blandas y fáciles de aplicar a
10 la piel enferma.

Las composiciones dermatológicas de la invención preferiblemente tienen base acuosa. El contenido de la fase hidrofílica puede ser esencial para obtener un adecuado perfil de penetración, suficiente retención de la
15 oxaprozina en las células enfermas de la piel, si se desea. Como se usa en la presente, una composición dermatológica con base acuosa significa que contiene más del 40% de fase hidrofílica en peso del vehículo. El vehículo contiene preferiblemente más del 45%, 47%, 50%, 55% o 60% y hasta
20 más del 75%, como aproximadamente el 80%, 85% o 90% de una fase hidrofílica. Por lo tanto, los ungüentos en sí no son necesariamente realizaciones de la invención puesto que tienden a estar libres de agua. En consecuencia, en algunas realizaciones los ungüentos están excluidos del alcance de

la invención. Vale decir, que la composición dermatológica de la invención comprende no menos del 5%, por ejemplo, menos del 10%, por ejemplo menos del 15% en peso de agua en el vehículo.

5 Realizaciones de interés de la invención abarcan vehículos que comprenden además un componente graso o un componente oleoso, que pueden constituir hasta entre el 20 y el 70% del vehículo, tal como preferiblemente entre el 30 y el 50% en peso del vehículo. Es decir, que las
10 composiciones en gel preparadas exclusivamente con ingredientes hidrofílicos están excluidas de estas realizaciones.

La concentración de la sal soluble en agua de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado se
15 puede adaptar de acuerdo con la tasa de penetración deseada. Puede ser necesaria una concentración total mínima para poder obtener una respuesta terapéutica suficiente, donde la concentración mínima sea de por lo menos alrededor del 0,005%, tal como por lo menos del 0,01; 0,02; 0,04;
20 0,06; 0,08; 0,1; 0,2; 0,5; 0,7 o del 1% en peso del vehículo. El límite superior de la concentración puede estar alrededor de la concentración igual a la concentración de saturación de la sal soluble en agua en la fase hidrofílica del vehículo. Típicamente, la

concentración de la sal puede ser de hasta el 25% en peso del vehículo. Típicamente, la concentración va de alrededor del 0,002% al 20% en peso del vehículo, más preferiblemente entre el 0,01% y el 10% en peso y más preferiblemente aún
5 entre el 0,1% y el 5% en peso.

Típicamente, la composición dermatológica debe comprender una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad como mínimo del 0,5% en peso, más preferiblemente como mínimo del 1% en
10 peso, más preferiblemente aún como mínimo del 1,5% en peso, todavía más preferiblemente como mínimo del 2 % en peso, tal como aproximadamente el 2,5% en peso, aproximadamente el 3% en peso, aproximadamente el 3,5% en peso, aproximadamente el 4% en peso, aproximadamente el 4,5% en
15 peso, aproximadamente el 5% en peso, aproximadamente el 5,5% en peso, aproximadamente el 6% en peso o aproximadamente el 7% en peso.

Si bien la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado son bien tolerados en la piel, se puede
20 considerar la aplicación de cantidades de los principios activos que garanticen un tratamiento seguro. Por lo tanto, la composición dermatológica debe comprender una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad inferior al 7% en peso, más preferiblemente

inferior al 6,5 % en peso, más preferiblemente aún inferior al 6% en peso, más preferiblemente aún inferior al 5,5 % en peso, más preferiblemente aún inferior al 5% en peso, tal como inferior al 4,5% en peso, tal como inferior al 4% en peso, tal como inferior al 3,5% en peso.

En consecuencia, realizaciones preferidas de la invención deberán comprender una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en un cantidad entre 0,5 y 10% en peso, tal como entre 0,5 y 8% en peso, preferiblemente entre 0,5 y 7% en peso, tal como entre 0,5 y 6% en peso, entre 0,5 y 5,5 % en peso, entre 0,5 y 5% en peso, entre 0,5 y 4,5% en peso, entre 0,5 y 4% en peso, entre 0,5 y 3,5% en peso, tal como entre 0,5 y 3% en peso. Las realizaciones aún más preferidas de la invención comprenden una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos en una cantidad entre 1 y 7% en peso, preferiblemente entre 1 y 6,5% en peso, tal como entre 1 y 6% en peso, entre 1 y 5,5 % en peso, entre 1 y 5% en peso, entre 1 y 4,5% en peso, entre 1 y 4% en peso, entre 1 y 3,5% en peso, tal como entre 1 y 3% en peso. Realizaciones aún más preferentes de la invención comprenden una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad entre 1,5 y 7% en peso, preferiblemente entre 1,5 y 6,5% en peso,

tal como entre 1,5 y 6% en peso, entre 1,5 y 5,5 % en peso, entre 1,5 y 5% en peso, entre 1,5 y 4,5% en peso, entre el 1,5 y 4% en peso, entre 1,5 y 3,5% en peso, tal como entre 1,5 y 3% en peso.

5 En realizaciones de interés de la presente invención, la composición dermatológica comprende oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad de aproximadamente el 1%, de aproximadamente el 1,5%, de aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 2,5%, de
10 aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 3,5%, de aproximadamente el 4% en peso, de aproximadamente el 4,5% en peso, de aproximadamente el 5% en peso o de aproximadamente el 6% en peso, preferiblemente el 2,5%; 3%, 3,5% o el 4% en peso.

15 La concentración requerida de la sal en el vehículo también se puede expresar en función de la solubilidad de saturación en la fase hidrofílica. La solubilidad de saturación denota la concentración máxima de la sal que se puede disolver en la fase hidrofílica. De este modo, la
20 concentración de la sal en la fase hidrofílica puede ser el 0,01% hasta el 100% de la solubilidad de saturación, preferiblemente aproximadamente del 0,1% hasta el 20% de la solubilidad de saturación.

Si se desea, el pH de la fase hidrofílica se puede ajustar agregando ácidos o bases adecuados, tales como dietanolamina, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico, trietanolamina, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y fosfato de sodio. El pH de la fase hidrofílica de la composición dermatológica puede estar entre 3 y 8, pero preferiblemente está entre pH 5 y 8, más preferiblemente aún, entre aproximadamente 6,5 y 7,8.

En una realización actual interesante de la invención, la fase hidrofílica tiene un valor de pH entre 6,8 y 7,5, tal como entre 7,0 y 7,5, tal como 7,2, 7,3 ó 7,4 aproximadamente. Se ha encontrado que dichos valores de pH constituyen una realización mejorada de la invención, por cuanto los valores de pH más bajos son indeseables debido al riesgo de precipitación de la sal de oxaprozina y los valores de pH más altos son indeseables debido a la irritación de la piel.

En general, las composiciones dermatológicas de esta invención pueden tener alguna de las siguientes formas:

Emulsión de agua en aceite: la sal de oxaprozina se puede incorporar a una emulsión que incluye una fase continua de una fase hidrofóbica y una fase acuosa que incluye agua y, optativamente, una o más sales y vehículos polares hidrofílicos. Estas emulsiones pueden incluir

polímeros solubles en aceite o expansibles en aceite, así como uno o más emulsionantes que ayudan a estabilizar la emulsión. La sal de oxaprozina se agrega preferiblemente a la fase acuosa.

5 Emulsión de aceite en agua: la sal de oxaprozina se puede emulsionar en una emulsión que comprende una fase discreta de una fase hidrofóbica y una fase acuosa continua que incluye agua y, optativamente uno o más vehículos hidrofílicos polares, así como sales, tensioactivos,
10 emulsionantes y otros componentes. Estas emulsiones pueden incluir polímeros soluble en aguas o expansibles en agua, así como uno o más emulsionantes que ayudan a estabilizar la emulsión.

Ungüento hidrofóbico: La sal de oxaprozina se puede
15 formular en una base hidrofóbica (por ejemplo, por incorporación de oxaprozina en vaselina, aceites insolubles en agua espesados o gelificados, triglicéridos, transcutol y semejantes) y, optativamente, con una mínima cantidad de una fase soluble en agua en la cual la oxaprozina se
20 mantiene soluble.

Geles acuosos espesados: La sal de oxaprozina se puede formular en una fase acuosa que fue espesada para obtener alta viscosidad. El espesamiento puede ser suministrado por polímeros adecuados naturales, naturales modificados o

sintéticos, como se describe más adelante. Como alternativa, los geles acuosos espesados se pueden espesar usando tensioactivos adecuados con cadenas alquilo polietoxiladas que espesen eficazmente la composición, así como otros sistemas emulsionantes no iónicos, catiónicos o aniónicos. Preferiblemente se eligen sistemas emulsionantes no iónicos, ya que los emulsionantes iónicos tienden a ser sensibles al contenido de sal. Los ejemplos de sistemas no iónicos son los sistemas emulsionantes Polawax, Cosmowax y Crothix.

Geles hidrofílicos: La sal de oxaprozina se puede formular en una fase continua que incluya por lo menos un componente hidrofílico soluble en agua que no sea agua. Las formulaciones pueden contener agua hasta aproximadamente el 70 y el 99% en peso, por ejemplo, entre el 80 y el 95% en peso. En algunas composiciones pueden resultar adecuados niveles más bajos. Componentes hidrofílicos adecuados incluyen glicoles como glicerina, propilenglicol, butilenglicoles, etc., polietilenglicoles (PEG), copolímeros aleatorios o de bloque de óxido de etileno, óxido de propileno y/u óxido de butileno, tensioactivos polialcoxilados que tienen una o más fracciones hidrofóbicas por molécula, copolíoles de silicona, así como combinaciones de los mismos y similares.

Espumas: La sal de oxaprozina se puede formular como una espuma que típicamente incluye como vehículo agua, un solvente lipofílico, un agente tensioactivo, un emulsionante y un agente gelificante específico. Dichos
5 vehículos, cuando se colocan en un recipiente de aerosol y se combinan con un gas propelente licuado, crean una emulsión de aceite en agua opaca que es estable antes de ser dispensada. El gas propelente licuado se agrega al vehículo en una cantidad de aproximadamente el 3-18% en
10 peso de la composición total. Al ser liberados del recipiente del aerosol, los vehículos forman productos en espuma fraccionables que son adecuados para la administración tópica.

Típicamente, los diversos constituyentes que se pueden
15 usar en las composiciones dermatológicas son:

- Componentes oleosos, que son constituyentes de la fase hidrofóbica de las diversas formas de composiciones dermatológicas y que pueden estar preparados con uno o más de los siguientes ingredientes adecuados para uso
20 dermatológico o con una mezcla de dos o más de los mismos: aceite de almendra, aceite de castor, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de lino, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de maní, aceite de semilla de amapola,

aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, y aceite de semillas de te), aceites minerales, aceites de grasas, parafina líquida, aceite mineral, miristato de isopropilo, cera de abeja, aceite de algodón, alcohol cetoestearílico, lanolina, parafina blanca blanda, parafina amarilla blanda, aceite de canola, alcohol cetílico (cetanol), aceite de maní, ácido oleico, palmitato de isopropilo, aceite de castor, alcohol estearílico, aceite de jojoba, ácido esteárico y aceites de silicona.

- Componentes grasos, que son constituyentes de la fase hidrofóbica de las diversas formas de composiciones dermatológicas y se pueden usar en combinación con una fase oleosa o en lugar de la misma, incluyen típicamente uno o más ingredientes seleccionados entre cera de abeja, parafina, vaselina, triglicéridos, palmitato de cetilo, aceites vegetales, ésteres sorbitán de ácidos grasos (Span), macrogoles sólidos (polietilenglicoles), y productos de condensación entre ésteres sorbitán de ácidos grasos y óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitán monooleato (Tween). Típicos componentes grasos se pueden seleccionar entre el grupo que comprende vaselina, parafinas, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, lanolina,

y polialquilsiloxanos líquidos. Componentes grasos típicos son, sin limitación, macrogoles sólidos (polietilenglicoles).

5 • Fase acuosa, que constituye la fase hidrofílica y que principalmente contiene agua, solventes hidrofílicos, tensioactivos, emulsionantes, conservantes, reguladores del pH, sabores, colorantes y otros ingredientes hidrofílicos.

10 • Solventes hidrofílicos, que se pueden agregar a la fase acuosa, tales como solventes polares en forma de agua, propilenglicol, glicerol, sorbitol, etanol, alcohol metilado industrial, polietilenglicoles, propilenglicoles, propileno carbonato, y triacetina.

15 • Solventes lipofílicos, que se pueden agregar a la fase lipofílica, tales como solventes no polares en forma de alcohol isopropílico y triglicéridos de cadena media (MCT).

20 • Emolientes, tales como mono, di o triglicéridos de ácidos grasos, y ésteres de ácidos grasos, dodecano, escualano, colesterol, isohexadecano, isonoanoato de isosonilo, éteres PPG, vaselina, lanolina, aceite de cártamo, aceite de castor, aceite de coco, aceite de algodón, aceite de semilla de palma, aceite de palma, aceite de maní, aceite de soja, ésteres con polioles de

ácido carboxílico, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

• Emulsionantes (agentes emulsionantes), que se pueden agregar a la fase acuosa o a la fase oleosa: Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más emulsionantes para emulsionar la composición. Como se usa en la presente, el término "emulsionante" significa una molécula anfifílica que posee regiones polares y no polares que están ligadas en forma covalente y tienen la capacidad de reducir la tensión superficial del agua y la tensión de la interfase entre el agua y un líquido no miscible. El término incluye jabones, detergentes, emulsionantes, agentes tensioactivos y similares. El emulsionante puede ser catiónico, aniónico, no iónico o anfotérico. Incluye una amplia variedad de emulsionantes convencionales;

Emulsionantes no iónicos. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, sin limitación, ésteres con polioles incluyendo glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, glicol estearato y monoésteres de ácidos grasos con propilenglicol (propilenglicol estearato, propilenglicol oleato o propilenglicol palmitoestearato)) y ésteres de glicerol (por ejemplo, gliceril estearato, gliceril monooleato,

glicerilmonolaurato, gliceril ricinolato, gliceril monocaprilato);

Derivados del sorbitán que consisten en ésteres de anhídridos cíclicos de sorbitol con un ácido graso (C12-C18). Los derivados del sorbitán se dividen en dos grupos i) ésteres de sorbitán con ácidos grasos (por ejemplo, sorbitán monolaurato, sorbitán monooleato, sorbitán monoestearato (SPAN 60™), sorbitán monopalmitato, sorbitán sesquioleato, sorbitán trioleato o sorbitán triestearato) y ii) ésteres de sorbitán con polioxietileno (por ejemplo, polioxietileno sorbitán monoestearato (TWEEN 60™), polioxietileno sorbitán triestearato (TWEEN 65™), polioxietileno sorbitán monooleato (TWEEN 80™);

Los ésteres de polioxetileno (también llamados ésteres de macrogol) son mezclas de ésteres mono o di ácidos grasos (de C12 a C18) de polioxietilenglicol (PEG), por ejemplo, ésteres estearato de PEG (PEG-40, PEG-50 y PEG-55), ésteres laurato, oleato y miristato de PEG;

Los éteres de polioxietileno son éteres de macrogol y alcoholes grasos, como los éteres de los alcoholes: estearílico (emulsionantes estearet), cetosterarílico (emulsionantes cetearet) y oleílo (emulsionantes olet);

Poloxámeros, que son derivados de polioxietileno-polioxipropileno con grupos polioxietileno (por ejemplo, poloxámeros-188);

Éteres nonilfenilo (nonoxinoles) que son
5 nonilfenoles etoxilados;

Propilenglicol diacetato;

Alcohol polivinílico;

Alcanolamidas que se preparan por reacción de
ácidos grasos con mono o dietanolamina;

10 Alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico y estearato alcohol); glucósidos de alquilo; poliglucósidos de alquilo; amidas de polihidroxiácido graso; ésteres de sacarosa; alcanolamidas de ácido graso; ácidos grasos etoxilados; ácidos alifáticos
15 etoxilados; alcoholes grasos etoxilados (por ejemplo, octil fenoxi polietoxietanol, disponible bajo el nombre comercial TRITON X-100 y nonil fenoxi poli(etilenoxi) etanol, disponible bajo el nombre comercial NONIDET P-40, ambos de Sigma, St. Louis, MO); alcoholes alifáticos
20 etoxilados y/o propoxilados; glicéridos etoxilados; copolímeros de bloque etoxilados propoxilados tales como los tensioactivos PLURONIC y TETRONIC comercializados por BASF.

Emulsionantes catiónicos. Los ejemplos de emulsionantes catiónicos incluyen, sin limitación: sales de aminas grasas primarias, secundarias o terciarias que optativamente pueden estar polioxialquilenadas; sales de amonio cuaternario, tales como tetraalquilamonio, alquilamidoalquiltrialquilamonio, trialquibencilamonio, trialquilhidroxialquilamonio, o haluros de alquilpiridina (preferiblemente cloruros o bromuros), así como otros contraiones aniónicos, por ejemplo, y sin limitación, alquil sulfatos, por ejemplo, y sin limitación, metosulfato y etosulfato; derivados imidazolinicos; óxido aminas de naturaleza catiónica (por ejemplo, a un pH ácido). Los ejemplos de emulsionantes de óxidos de amina incluyen los que son

5 óxido de laurildimetilamina, óxido de laurilamidopropildimetilamina y óxido de cetilamina.

10

Emulsionantes aniónicos. Los ejemplos de emulsionantes aniónicos incluyen, sin limitación, sarcosinatos, glutamatos, alquilsulfatos, alquiletsulfatos de sodio o potasio, alquiletsulfatos de amonio, lauret-n-sulfatos de amonio, lauret-n-sulfatos, isetionatos, gliceriléter sulfonatos, sulfosuccinatos, alquilgliceril éter sulfonatos, fosfatos de alquilo, fosfatos de aralquilo, alquilfosfonatos y

15

20

aralquilfosfonatos. Estos emulsionantes aniónicos pueden tener un contraión metálico o de amonio orgánico.

Emulsionantes anfotéricos. Los emulsionantes del tipo anfotérico incluyen emulsionantes que tienen grupos
5 de amina terciaria, que pueden estar protonados, así como aminas cuaternarias que contienen emulsionantes zwitteriónicos. Los ejemplos de dichos emulsionantes anfotéricos incluyen, sin limitación: determinadas betainas, tales como la cocobetaina y
10 cocamidopropilbetaina; monoacetatos, como el lauroanfoacetato de sodio; diacetatos, como el lauroanfoacetato disódico; amino- y alquiloamino-propionatos, como el ácido lauraminopropiónico. Anfotéricos de sulfonato de amonio. Esta clase de
15 emulsionantes anfotéricos se refiere a las "sultainas" o "sulfobetainas", como la cocamidopropil hidroxisultaina.

Los emulsionantes preferidos son los que tienen un valor de HLB (es decir, balance de hidrofílico a lipofílico) de por lo menos 4 y más preferiblemente de
20 por lo menos 6. Los emulsionantes aún más preferidos son emulsionantes hidrofílicos que tienen un HLB entre 8 y 20, por ejemplo, entre 10 y 20. Los emulsionantes más preferidos tienen un HLB de por lo menos 12, tal como por lo menos 15. En las composiciones de la presente

invención se pueden usar uno o más emulsionantes en el nivel adecuado para obtener el resultado buscado. En una realización preferida, el uno o más emulsionantes están presentes en una cantidad total como mínimo del 0,1 % en peso, más preferiblemente como mínimo del 0,5 % en peso, y más preferiblemente aún, como mínimo del 1,0 % en peso, calculado sobre el peso total de la composición lista para usar. Con el fin de evitar la irritación de un emulsionante en una realización preferida, el emulsionante está presente en una cantidad total de no más del 10 % en peso, más preferiblemente no más del 5 % en peso, más preferiblemente aún, no más del 3 % en peso, y todavía más preferiblemente no más del 2 % en peso, calculado sobre el peso total de la composición lista para usar.

- Espesantes poliméricos que se pueden agregar a la fase hidrofílica; por ejemplo, gomas, tales como acacia, alginatos, carragenina, quitosano, colágeno, tragacanto y xantano; celulosas, tales como carboximetil, hidroximetil, hidroxipropil e hidroxipropilmetil celulosa sódica; ácidos acrílicos, tales como carbómeros y policarbofil; sólidos coloidales, como sílice, arcillas y celulosa microcristalina; hidrogeles tales como alcohol

polivinílico y polivinilpirrolidona; polímeros termorreversibles como poloxámeros.

5 • Reguladores del pH (agentes amortiguadores) que se pueden agregar a la fase hidrofílica, tales como dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, trietanolamina, hidróxido de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido ortofosfórico, sales fosfato y dietilamina.

10 • Potenciadores de la permeación, que se pueden agregar a la fase hidrofílica o a la fase lipofílica con el fin de aumentar la penetración de la oxaprozina en el estrato córneo.

15 • Conservantes, tales como agentes antimicrobianos, por ejemplo cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, clorhexidina, imidazolidinil urea, fenol, sorbato de potasio, ácido benzoico, bromopol, clorocresol, ésteres de parabens, fenoxietanol y ácido sórbico.

 • Humectantes, como glicerol, glicerina, propilenglicol, sorbitol.

20 • Agentes quelantes, como ácido cítrico y ácido edético.

 • Antioxidantes, tales como alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol

butilado, hidroxitolueno butilado, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio

• Agentes de suspensión, que se pueden seleccionar entre el grupo que comprende celulosas y derivados de celulosa tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carragenina, goma acacia, goma arábica, tragacanto, y mezclas de los mismos.

• Agentes formadores de gel (Espesante). Bases de gel y componentes que aumentan la viscosidad (espesantes) adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que comprende parafina líquida, polietileno, aceites de grasas, sílice o aluminio coloidal, jabones de zinc, glicerol, propilenglicol, tragacanto, polímeros de carboxivinilo, silicatos de magnesio-aluminio, Carbopol®, polímeros hidrofílicos, tales como, por ejemplo, almidón, o derivados celulósicos tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, hidrocoloides expansibles en agua, carrageninas, hialuronatos (por ejemplo, hialuronato gel, optativamente con cloruro de sodio), y alginatos incluyendo el propilenglicol alginato. Otros ejemplos más son gomas de polisacáridos de alto peso molecular, como la goma xantano.

En una realización de la invención, en la que la sal soluble en agua de oxaprozina representa un problema para la estabilidad, por ejemplo debido a la separación de fases entre la fase lipofílica y la fase hidrofílica de una emulsión, es importante seleccionar un emulsionante que sea menos sensible a los electrolitos. Por lo tanto, en determinadas realizaciones preferidas, los emulsionantes no iónicos resultan de utilidad en las composiciones. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, sin limitación, ésteres con polioles incluyendo glicoles y ésteres de glicerol; derivados del sorbitán incluyendo ésteres de sorbitán con ácidos grasos y ésteres de sorbitán con polioxietileno; ésteres de polioxietileno; éteres de polioxietileno; poloxámeros; éteres nonilfenilo. Se prefieren los ésteres de sorbitán con ácidos grasos y ésteres de sorbitán con polioxietileno.

La estabilidad física se puede reconocer observando la tendencia a la separación de fases de la emulsión después de someter la emulsión a un estrés físico. Por ejemplo, la emulsión se puede exponer a ciclos repetidos de "congelamiento y descongelamiento", por ejemplo 6 veces, seguidos de centrifugado. Como alternativa, la separación de fases se puede observar después de almacenamiento prolongado de la emulsión a 25°C, 40°C o 60°C durante 1

mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, optativamente después de centrifugar la composición dermatológica.

En determinada realización de la invención, la composición dermatológica es una emulsión de aceite en agua, por ejemplo, suministrada como crema o linimento. La relación entre las fases hidrofílica y lipofílica se adapta con el fin de modificar la difusión/solubilidad de la sal soluble en agua en el estrato córneo. Típicamente, la relación entre la fase hidrofílica y la lipofílica está entre 5:1 y 1:1 en peso, preferiblemente entre 4:1 y 1,4:1 en peso.

Los ejemplos típicos de realizaciones en las que la composición dermatológica se suministra como una emulsión, tal como una emulsión de aceite en agua, abarca a las siguientes.

- entre 0,5 % y 7,5%, preferiblemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende:

- entre 30% y 80%, preferiblemente entre 50 y 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende agua, optativamente un solvente hidrofílico (por ejemplo, glicerol y/o propilenglicol) y un espesante (por ejemplo, goma xantano o Carbopol 2020™); y

▪entre el 20 % y el 70 %, preferiblemente entre el 30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que comprende: un componente graso, un emulsionante o una mezcla de emulsionantes, optativamente uno o más componentes oleosos, y optativamente uno o más solventes lipofílicos,

con la condición de que todos los constituyentes sumen el 100% en peso de la composición.

En una determinada realización de la invención, la composición dermatológica es una emulsión, como una emulsión de aceite en agua, y comprende:

▪entre 0,5% y 7,5%, preferiblemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende:

▪entre el 30% y el 80%, preferiblemente entre el 50 y el 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende entre el 80 y el 95% en peso de agua, optativamente un solvente hidrofílico (por ejemplo, glicerol y/o propilenglicol) y un espesante (por ejemplo, goma xantano o Carbopol 2020™); y

▪entre el 20 % y el 70 %, preferiblemente entre el 30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que

comprende: un componente graso, un emulsionante o una mezcla de emulsionantes, optativamente uno o más componentes oleosos, y optativamente uno o más solventes lipofílicos,

5 con la condición de que todos los constituyentes sumen el 100% en peso de la composición.

Más específicamente, dichas composiciones comprenden:

10 ▪entre 0,5% y 7,5%, preferiblemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende:

15 ▪entre el 30% y el 80%, preferiblemente entre el 50 y el 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende entre el 80 y el 95% en peso de agua, a solvente hidrofílico (por ejemplo, seleccionado entre propilenglicol, glicerol, sorbitol, etanol, alcohol metilado industrial, polietilenglicoles, propilenglicoles, propileno carbonato y triacetina) y
20 un espesante (por ejemplo, seleccionado entre almidón, derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa), hidrocoloides expansibles en agua, carrageninas, hialuronatos (por ejemplo, gel

hialuronato, optativamente con cloruro de sodio),
alginatos (incluyendo propilenglicol alginato) y gomas
de polisacárido de alto peso molecular (por ejemplo,
goma xantano) y copolímeros entrecruzados de ácido
5 poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 2020™); y

entre el 20 % y el 80 %, preferiblemente entre el
30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que
comprende: un componente graso (por ejemplo,
seleccionado entre grasas animales, glicéridos
10 sintéticos, ceras, lanolina, vaselina,
polialquilsiloxanos y macrogoles sólidos), un
emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no
iónicos (por ejemplo, seleccionado entre poloxámeros,
ésteres de sorbitán con ácidos grasos, y polioxietileno
15 sorbitán monoestearato y mezclas de los mismos),
optativamente uno o más componentes oleosos, y
optativamente uno o más solventes lipofílicos,

con la condición de que todos los
constituyentes sumen el 100% en peso de la
20 composición.

En una realización de interés de la presente
invención, la composición dermatológica es una emulsión,
tal como una emulsión de aceite en agua que comprende:

▪entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado, en donde la sal está presente en la fase hidrofílica; y un vehículo que comprende uno o más ingredientes aceptables para uso dermatológico;

▪entre el 50 y el 70% en peso de una fase hidrofílica que comprende entre el 80 y el 95% en peso de agua, un solvente hidrofílico seleccionado entre glicerol y propilenglicol) y un espesante seleccionado entre goma de polisacárido de alto peso molecular (por ejemplo, goma xantano) y copolímero entrecruzado de ácido poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 2020™); y

▪entre el 20 % y el 50 %, preferiblemente entre el 30% y el 50% en peso de una fase hidrofóbica que comprende: un componente graso (por ejemplo, seleccionado entre grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, lanolina, vaselina, polialquilosiloxanos y macrogoles sólidos), un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos (por ejemplo, seleccionado entre poloxámeros, ésteres de sorbitán con ácidos grasos, y polioxietileno sorbitán monoestearato y mezclas de los mismos) optativamente un co-emulsionante, optativamente uno o más componentes oleosos, y optativamente uno o más

solventes lipofílicos con la condición de que todos los constituyentes sumen el 100% en peso de la composición.

En otra realización de la invención, la composición dermatológica está esencialmente libre de agua o contiene
5 menos del 20% en peso de agua, preferiblemente menos del 15, tal como el 10% o el 5% en peso de agua. Típicamente, dichas realizaciones comprenden entre 0,5% y 7,5%, preferentemente entre 1 y 5% en peso de una sal de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado, y un
10 vehículo que comprende un solubilizante, tal como transcutool y un componente oleoso, opcionalmente un componente graso, un componente oleoso y un solvente hidrofílico.

Otros ejemplos de composiciones dermatológicas son
15 soluciones, sprays, espumas y aerosoles que puede formular el experto en la ciencia farmacéutica.

Cuando resulte deseable administrar la sal de la invención en el recto, la composición dermatológica puede estar en forma de supositorios, cremas, geles y enemas.
20 Cuando resulte deseable administrar la sal de la invención en la vagina, la composición dermatológica puede estar en forma de pesarios, pesarios moldeados, cápsulas vaginales, comprimidos vaginales y similares.

Otras composiciones dermatológicas que se pueden usar incluyen champús, jaleas, jabones, barras, polvos, películas, apósitos, esponjas, compresas, compresas húmedas, vendas y parches que puede preparar el experto en la ciencia de las formulaciones farmacéuticas. Componentes en polvo adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que comprende alginato, colágeno, lactosa, polvo que puede formar un gel cuando se aplica a una herida (absorbe exudado líquido de la herida).

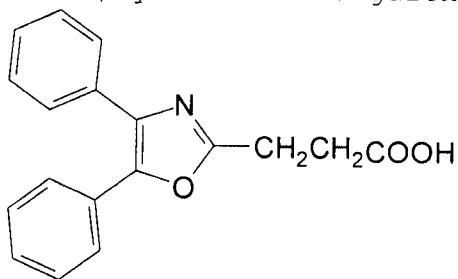
10

En realizaciones preferidas de la invención, la composición dermatológica consiste esencialmente en una sal soluble en agua de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado y uno o más ingredientes o vehículos adecuados para uso dermatológico. Como se usa en la presente, "que consiste esencialmente en" significa que la composición dermatológica puede incluir ingredientes adicionales a la sal soluble en agua de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado, pero únicamente si los ingredientes adicionales no alteran esencialmente las características básicas y novedosas del efecto terapéutico de la oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado es el

20

único ingrediente terapéuticamente activo de la composición dermatológica.

Se debe tener en cuenta que en una realización preferida de la invención, la sal soluble en agua se obtiene con oxaprozina en una forma no derivatizada. Sin embargo, se pueden aplicar compuestos estrechamente relacionados que comparten la misma estructura molecular básica para manejar las enfermedades dermatológicas y para beneficiarse de la forma de sal soluble en agua. Por ello, la invención abarca sales solubles en agua de compuestos estrechamente relacionados con la oxaprozina. El nombre químico de la oxaprozina es ácido 4,5-difenil-2-oxazol-propiónico, y tiene la siguiente estructura química:



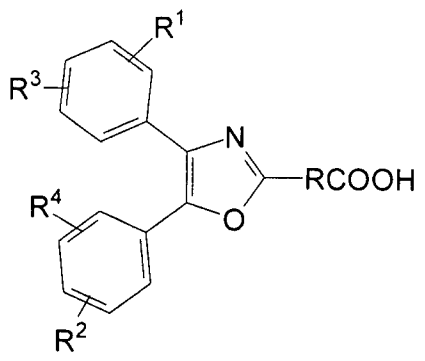
15

Se han descrito diversos derivados de oxaprozina con efecto antiinflamatorio en la literatura de patentes. Los derivados en general, así como su elaboración, están descriptos en la Patente de los EE.UU. N°: US 3.578.671. Los derivados específicos están descriptos en la Patente de los EE.UU. N°: 5.380.738 (4-fluorofenilo y 4-

20

metilsulfonilfenilo), Patente de los EE.UU. N°: 4.659.728 (derivados hidroxí sustituidos), Patente de los EE.UU. N°: 6.090.834 (derivados sulfonil), Patente de los EE.UU. N°: 3.506.679 (derivados 4,5-diariltiazol).

5 Como se usa en la presente, el término "compuestos estrechamente relacionados" incluye compuestos con la fórmula general I:



I

10 y bioisósteros de los mismos.

Dichos compuestos incluyen distintas longitudes de la cadena de carbonos R, lo que implique que el ácido propiónico de la molécula de oxaprozina esté reemplazado por ácido acético o ácido butírico. Además, la cadena R y
15 los dos anillos fenilo pueden estar sujetos a sustitución mediante el reemplazo de uno o más hidrógenos con sustituyentes definidos en la presente. Por último, dichos compuestos incluyen también bioisósteros donde el oxígeno del anillo oxazol está reemplazado por azufre (S) dando un

anillo tiazol. También se puede suministrar un bioisóestero reemplazando el grupo ácido carboxílico por un tioácido (COSH).

Como se usa en la presente, el grupo R define
5 principalmente una cadena de carbonos alifáticos recta o ramificada, saturados o insaturados que contiene 2 átomos de carbono. Por lo tanto, se contemplan ácidos n-propiónico, iso-propiónico y propionénico. En realizaciones estrechamente relacionadas, el grupo R define un radical
10 alifático de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado que contiene 1 ó 3 átomos de carbono. Por lo tanto, se contemplan también los ácidos acético, acrílico y butírico.

Por lo tanto, R se puede seleccionar entre C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo, y C₂₋₃-alquinilo. El grupo R se
15 puede derivatizar, incluyendo la sustitución de un átomo de hidrógeno con ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), amino (NH₂), y nitro (NO₂).

Los términos "R¹, R², R³ y R⁴ se usan para definir sustituyentes de los anillos fenilo de fórmula I de modo de
20 definir anillos fenilo no sustituidos, monosustituidos o disustituidos, donde R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes. La frase "radicales fenil mono y disustituidos" designa la sustitución de uno o dos hidrógenos en cada anillo fenilo con R¹ y/o R³ en un anillo e, de manera

independiente del mismo, con R^2 y/o R^4 en el segundo anillo fenilo.

R^1 y R^2 designa de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo, C_{1-6} -alcoxilo, carboxi (CO), carboxialdehído (CHO), carboxi ácido y un derivado del mismo (COR^5), ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxí (OH), hidroxí derivado (O'), amino (NH_2), amino primario (NHR'), amino secundario ($NR'R''$), nitro (NO_2), sulfonilo (HSO_2) y derivado sulfonilo (R^7-SO_2), R^7 designa un sustituyente seleccionado entre C_{1-6} -alquilo, arilo, NH_2 , NHR' , $NR'R''$.

R^3 y R^4 designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo, C_{1-6} -alcoxilo, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, COR^5 , CN, halógeno, OH, O', NH_2 , NHR' , $NR'R''$ y NO_2 . En una realización preferida, R^3 y R^4 designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_{1-6} -alquilo y C_{2-6} -alquenilo. En una realización más preferida, R^3 y R^4 designan, cada uno, hidruro.

Como se usa en la presente, R^5 designa un grupo seleccionado entre hidroxí (OH), derivado hidroxí (OR^6) NH_2 , NHR' , $NR'R''$, SH o SR^6 .

R^6 designa un radical seleccionado entre C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo y arilo.

R' y R" definen el mismo grupo o un grupo diferente seleccionado entre C₁₋₆-alquilo y C₂₋₆-alquenilo.

R⁷ designa un sustituyente seleccionado entre C₁₋₆-alquilo, arilo, NH₂, NHR', NR'R".

5 El término "arilo" significa fenilo, fenilo mono o disustituido, donde uno o dos hidrógenos han sido reemplazados por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcóxido, carboxi (CO), derivado carboxi (COR'), carboxialdehído
10 (CHO), ácido carboxílico (COOH), derivado carboxilo (COOR') ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidróxido (OH), amino (NH₂), amino primario (NHR'), amino secundario (NR'R") y nitro (NO₂). Preferiblemente, el término "arilo" significa fenilo o fenilo mono o disustituido, donde un hidrógeno ha
15 sido reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₁₋₆-alcóxido, CO, CHO, CN, halógeno, OH, NH₂ y NO₂.

En el contexto de la presente C₁₋₃-alquilo se usa para definir una cadena de carbonos recta o ramificada que tiene
20 de 1 a 3 átomos de carbono y donde la cadena de carbonos está situada entre el anillo oxazol y el grupo COOR⁵, por ejemplo -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-, incluyendo isómeros de los mismos. Del mismo modo, C₂₋₃-alquenilo y C₂₋₃-alquinilo significa una cadena de carbonos alifáticos que contiene 2

o 3 átomos de carbono, por ejemplo -CHCH-, -CC-, -CHCHCH₂-,
-CCCH₂-, incluyendo isómeros de los mismos.

C₁₋₆-alquilo se usa para definir un radical alquilo saturado, de cadena recta o ramificada que contiene el
5 número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, "1-6" significa todos los radicales alquilo desde metilo hasta hexilo, incluyendo todos los isómeros de los mismos, por ejemplo, iso-butenilo. Cuando corresponda, el alquilo puede tener una forma cíclica, tal como ciclohexano.

10 Un C₂₋₆-alquenilo define radicales alquilenos insaturados de cadena recta o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 1- o 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y similares e isómeros de los mismos.

15 Un C₂₋₃-alquinilo define radicales alquinilo insaturados de cadena recta o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 1- o 1-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo y similares e isómeros de los mismos.

20 Un C₁₋₆-alcoxilo significa radicales alcoxi que contienen hasta 6 y preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

Los grupos, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₉-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₉-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo y C₂₋₉-alquinilo optativamente

pueden ser monosustituídos con CN, CO, CHO, COR⁵, halógeno, OH, O' NH₂, NHR', NR'R" y nitro, donde R⁵, R⁶, R' y R" tienen la forma antes definida.

El término halógeno define bromo, cloro, flúor y yodo.

5 El término "hidruro" designa un único átomo de hidrógeno (H).

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, la presente invención también puede incluir los diastereómeros
10 y enantiómeros individuales, que se pueden preparar o aislar usando métodos conocidos por el experto en el arte.

Como se mencionó, en realizaciones preferidas de la invención, la sal monoetanolamina se prepara con oxaprozina.

15 En otras realizaciones de interés, la oxaprozina se suministra como un derivado de acuerdo con la fórmula I. En un grupo de realizaciones, designadas A, R es -CH₂-. En otro grupo de realizaciones, designadas B, R se selecciona entre C₂-alquilo, C₂-alquenilo, y C₂-alquinilo, por ejemplo
20 -CH₂CH₂-, -CHCH-, -CC-. En otro grupo de realizaciones (designadas C), R se selecciona entre C₃-alquilo, C₃-alquenilo, y C₃-alquinilo, por ejemplo -CH₂CH₂CH₂-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂- e isómeros geométricos y estereoisómeros de los mismos. En todas dichas realizaciones (A, B y C), R

puede estar sustituido de forma que un átomo de hidrógeno esté reemplazado con CN, halógeno, OH, NH₂, NO₂, preferiblemente con OH. Además, en dichas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas antes
5 definidas.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, B y C (designadas AA, BA, CA), R² y R⁴ designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C₁₋₆-alquilo, halógeno, OH y O' y R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R"
10 tienen las formas antes definidas.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, B y C (designadas AB, BB y CB), R² y R⁴ es hidruro y R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas antes definidas.

En otras realizaciones adicionales de interés de A,
15 AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas definidas bajo los respectivos grupos de realizaciones, pero el término "arilo" se usa para denotar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes
20 seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, CO, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, NHR', NR'R" y NO₂.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R¹, R², R³, R⁴,

R^5 , R^6 , R^7 , R' y R'' tienen las formas definidas bajo los respectivos grupos de realizaciones, pero el término "arilo" se usa para denotar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes
5 seleccionados entre C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH_2 , y NO_2 .

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R^2 y R^4 designan de manera independiente radicales seleccionados entre
10 hidruro, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, CN, COOH, halógeno, OH, NH_2 , NHR, $NR'R''$, NO_2 , HSO_2 , R^7-SO_2 y R^1 , R^3 , R^7 , R' y R'' tienen la forma definida bajo sus respectivas realizaciones.

En otras realizaciones adicionales de interés de A,
15 AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos C_{1-6} -alquilo, C_{1-9} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-9} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo y C_{2-9} -alquinilo optativamente pueden monosustituirse con CN, halógeno, OH, O' NH_2 , NHR', $NR'R''$ y nitro y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' y R'' tienen la forma definida bajo sus
20 respectivas realizaciones. En dichas realizaciones, el término "arilo" se usa para denotar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH_2 , y NO_2 .

Queda entendido que en otras realizaciones adicionales de interés de todo lo anterior, R es $-\text{CH}_2-$ o C_2 -alquilo o C_2 -alquenilo.

La sal monoetanolamina de la oxaprozina o de un
5 compuesto estrechamente relacionado como se define anteriormente, puede suministrarse en forma de un solvato adecuado para uso farmacéutico, que puede ser un hidrato (que comprende entre medio mol de H_2O hasta aproximadamente 10 moles de H_2O por mol de sal) o comprende otros solventes
10 de cristalización, por ejemplo alcoholes.

Los ejemplos típicos de compuestos relacionados con la oxaprozina son:

- ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico;
- ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;
- 15 ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;
- ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-propiónico;
- ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico;
- ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazol-propanoico;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-
20 oxazolpropiónico;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanoico;

- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-oxazolacético;
- 5 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico;
- 10 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)]-2-oxazolacético;
- 15 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico;
- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico;
- 20 ácido 4-[4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolil]-alfa-bromoacético;
- ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il)propiónico;

- ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-
propiónico;
- ácido 5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2-oxazol-propanoico;
- ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-
5 oxazolpropiónico;
- ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-
oxazolacético;
- ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolacético;
- 10 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolbutanoico;
- ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolpropanoico;
- ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
15 oxazolpropiónico.

En resumen, el término "oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado" incluye compuestos de acuerdo con la fórmula I, que incluye metabolitos de la oxaprozina, bioisómeros de la misma y derivados de la misma, como se
20 definió anteriormente. Los ejemplos de metabolitos de la oxaprozina son oxaprozina hidroxil sustituida, es decir ácido 5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2-oxazolpropanoico, ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazolpropanoico y ácido 4-(4-

hidroxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-2-oxazolpropanoico, como se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 4.659.728.

Debe entenderse que una realización de interés de la invención abarca composiciones dermatológicas que
5 comprenden i) una sal monoetanolamina de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado; y ii) un vehículo que comprende uno o más excipientes o vehículos adecuados para uso dermatológico como se mencionó anteriormente.

De acuerdo con el efecto superior de la sal
10 monoetanolamina, otro aspecto de la invención se refiere a la sal monoetanolamina de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado.

La sal monoetanolamina de oxaprozina de la invención se puede obtener por métodos conocidos por se.

15 Un aspecto de la invención se refiere a un ventajoso método para preparar la sal de la invención que comprende disolver oxaprozina y monoetanolamina en un solvente o mezcla de solventes en los que ambos son solubles, mezclar las soluciones de los compuestos individuales y
20 posteriormente precipitar la sal, optativamente removiendo el solvente por evaporación u optativamente por enfriamiento de la solución. Los rendimientos obtenidos con este procedimiento son muy altos y la facilidad de manipulación hace que el precio de elaboración sea bajo.

Los ejemplos de solventes adecuados para el procedimiento de elaboración de la invención incluyen: alcoholes tales como alcanoles inferiores, por ejemplo, metanol o etanol, éteres tales como éteres dialquilo inferiores, por ejemplo, dietil éter, éteres cíclicos como dioxano o tetrahidrofurano, cetonas tales como dialquilo cetonas inferiores, por ejemplo, acetona, ésteres de ácido carboxílico como ésteres alcano de ácido carboxílico, por ejemplo, acetato de etilo, amidas tales como N,N-dialquilamidas inferiores, por ejemplo, N,N-dimetil formamida, sulfóxidos tales como dialquilo sulfóxidos inferiores, por ejemplo, dimetil sulfóxido, o mezclas de los mismos o mezclas de los mismos con agua.

15 *Usos y métodos*

De acuerdo con la presente invención, las composiciones dermatológicas de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias, preferentemente donde al menos una, preferentemente donde al menos dos de las enzimas proteína tirosina quinasa Syk, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y PDE-IV cumple una función interviniendo en las enfermedades dermatológicas inflamatorias. La hipótesis general es que dichas enfermedades dermatológicas inflamatorias están

causadas por una reacción inicial de hipersensibilidad en la piel, como las reacciones cutáneas de alergia tipo I o de alergia tipo IV.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención se
5 relaciona con el tratamiento de una enfermedad dermatológica, preferentemente una enfermedad dermatológica inflamatoria, y la invención provee un método para tratar una enfermedad dermatológica inflamatoria, en particular eczemas, que comprende la administración tópica sobre la
10 piel de un sujeto una composición dermatológica de esta invención.

Aún otro aspecto se relaciona con el uso de una composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento que será aplicado tópicamente a la piel
15 para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como para el tratamiento de la inflamación en una enfermedad dermatológica, en particular para el tratamiento de eczemas.

De acuerdo con la presente invención, la enfermedad
20 dermatológica inflamatoria a tratar abarca aquellas en las que por lo menos una de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y PDE-IV juega un papel en la mediación de las enfermedades dermatológicas inflamatorias. La hipótesis general es que

dichas enfermedades dermatológicas inflamatorias están causadas por una reacción inicial de hipersensibilidad en la piel, como las reacciones cutáneas de alergia tipo I o de alergia tipo IV.

5 Por ello, aún otro aspecto de la invención se relaciona con un método para la inhibición de una o más de las enzimas seleccionadas entre la proteína tirosina quinasa Syk; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y/o PDE-IV en las células inflamadas de la piel de un sujeto que ha
10 sido diagnosticado con una enfermedad dermatológica inflamatoria, que comprende administrar por vía tópica sobre la piel de dicho sujeto una composición dermatológica de esta invención.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con el
15 uso de una composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento que será aplicado tópicamente a la piel para inhibir una o más de las enzimas seleccionadas entre la proteína tirosina quinasa Syk; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y/o PDE-IV en células
20 inflamadas de la piel de un sujeto que ha sido diagnosticado con una enfermedad dermatológica inflamatoria.

De acuerdo con el principio farmacológico subyacente de la invención, la administración de la composición

dermatológica sobre la piel permite aliviar, remover o prevenir eficazmente los síntomas específicos causados por la inflamación o la reacción de hipersensibilidad en un sujeto que ha sido diagnosticado o que sufre de una
5 enfermedad dermatológica inflamatoria. Por ejemplo, el prurito es un síntoma predominante y sumamente molesto en muchas enfermedades inflamatorias.

Por ello, un aspecto importante de la invención se relaciona con el tratamiento o la prevención de prurito y
10 opcionalmente otros síntomas significativos asociados con o causados por una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como, en particular, eczemas.

Por lo tanto, la invención provee un método para aliviar, remover o prevenir uno o más de los síntomas en la
15 piel seleccionados entre prurito; eritema; y/o descamación en un sujeto que sufre de una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como, en particular, un sujeto que sufre de eczema. El método comprende administrar tópicamente sobre la piel de un sujeto una composición dermatológica de
20 la invención.

Aún otro aspecto de la invención se relaciona con el uso de una composición dermatológica de la invención en la preparación de un medicamento que será administrado por vía tópica sobre la piel para aliviar, remover o prevenir uno o

más de los síntomas en la piel seleccionados entre prurito; eritema; y/o descamación en un sujeto que sufre de una enfermedad dermatológica inflamatoria, tal como, en particular, un sujeto que sufre de eczema.

5 En el contexto de la presente invención, el término "una enfermedad dermatológica inflamatoria" se usa para definir una enfermedad dermatológica en la cual por lo menos una de las enzimas seleccionadas del grupo que consiste en proteína tirosina quinasa SYK, proteína
10 tirosina quinasa ZAP-70 y enzima PDE-IV juegan un papel en la mediación de la enfermedad dermatológica.

La frase "donde al menos una de las enzimas seleccionadas del grupo que consiste en proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y enzima PDE-
15 IV juegan un papel en la mediación de la enfermedad dermatológica" se usa para definir diversas enfermedades dermatológicas en las cuales juega un papel la sobreexpresión o la cantidad excesiva de estas enzimas. Las siguientes enfermedades dermatológicas se ofrecen como
20 ejemplos no limitativos de dichas enfermedades dermatológicas: acne vulgaris, eczema del adulto, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, dermatitis atópica,

carcinomas, eczema infantil, dermatitis crónica de manos o
pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema
discoide, reacciones cutáneas inducidas por drogas,
dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide,
5 eczema, epidermolisis ampollosa, eritrodermia, eritema
nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis
de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema del lactante,
queratocono, queratosis pilar, líquen simple crónico,
líquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por
10 sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis,
pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis,
prurigo nodular, rosácea, escabiosis, dermatitis
seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjogren,
dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo,
15 quemadura solar, lupus eritematoso sistémico cutáneo,
vitiligo y urticaria.

La frase "tratar la inflamación de una enfermedad
dermatológica" se usa para definir que el tratamiento como
se describe en la presente, reduce, remueve o previene la
20 inflamación asociada con, o causada por, una enfermedad
dermatológica. Los signos característicos de inflamación en
una enfermedad dermatológica comprenden edema, eritema y
descamación, que se pueden reducir, remover o prevenir con
esta invención.

La frase "formulada para una administración tópica sobre la piel" y administración tópica se refieren a términos intercambiables que abarcan la formulación del ingrediente activo de esta invención (oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado) en una forma de dosificación que se pueda aplicar sobre la piel de un sujeto y que da como resultado la presencia local del ingrediente activo en la piel. La frase "presencia local del ingrediente activo en la piel" pretende incluir la administración tópica del ingrediente activo a la piel con el supuesto que la absorción sistémica del ingrediente activo es limitada o nula. Por consiguiente, se pretende que menos que un 25% en peso, tal como menos que un 20% en peso, tal como menos que un 15% en peso, tal como menos que un 10%, 8%, 5% y 3% en peso, del ingrediente activo administrado tópicamente ingrese en el torrente sanguíneo o se recupere en orina y heces. Las formas de dosificación para la aplicación tópica a la piel abarca típicamente emulsiones (cremas), ungüentos, geles, linimentos, polvos y soluciones.

El término "células de la piel" abarca las células presentes en el estrato córneo, dermis y epidermis. Al considerar enfermedades dermatológicas inflamatorias, dichas células pueden incluir células que constituyen la

inflamación en la piel, como Células T, macrófagos, mastocitos, células de Langerhans y neutrófilos.

El término "piel" comprende la piel de todo el cuerpo, incluido el cuero cabelludo, la frente, la cabeza, brazos,
5 piernas, pechos, etcétera. El término "piel" también incluye diversas capas de la piel, como el estrato córneo, la epidermis y la dermis.

El término "sujeto" a los fines del tratamiento incluye a cualquier sujeto, pero preferiblemente es un
10 sujeto que necesita el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria. A los fines de la prevención, el sujeto es cualquier sujeto, y preferiblemente es un sujeto que está en riesgo o que está predispuesto al desarrollo de una enfermedad dermatológica inflamatoria. El
15 sujeto es típicamente un animal y, más típicamente aún, es un mamífero. "Mamífero", como se usa en la presente, se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, animales domesticados y de granja, de zoológico, para deportes o mascotas domésticas,
20 tales como perros, caballos, gatos, ganado, etc. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. Típicamente, un sujeto es un humano diagnosticado o que padece diversas formas de eczemas, tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eczemas de las manos. En realizaciones

preferidas el sujeto es un ser humano, un perro, un gato o un caballo.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", como se usan en la presente, incluyen aliviar o suprimir
5 una enfermedad dermatológica inflamatoria o sus síntomas concomitantes y aliviar o erradicar la causa en sí de la enfermedad.

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usan en la presente, se refieren a un
10 método para retardar o impedir el desencadenamiento de síntomas de una enfermedad dermatológica inflamatoria, por ejemplo, prevenir la reaparición de inflamación o prurito.

En realizaciones de interés de la presente invención, el tratamiento o la prevención de enfermedades
15 dermatológicas inflamatorias comprende la inhibición de una o más de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y/o PDE-IV en células inflamadas de la piel de dicho sujeto. Como lo reconoce el inventor de la presente, el tratamiento de una enfermedad
20 dermatológica inflamatoria mejora cuando se inhiben múltiples blancos y no un único blanco, por cuyo motivo una realización mejorada de la invención preferiblemente se refiere al tratamiento de enfermedades dermatológicas en las que juegan un papel por lo menos dos de las enzimas

antes mencionadas, como la proteína tirosina quinasa SYK y la proteína tirosina quinasa ZAP-70, la proteína tirosina quinasa SYK y la enzima PDE-IV; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la enzima PDE-IV.

5 Para suministrar un principio general de tratamiento para enfermedades dermatológicas, por ejemplo para los eczemas, puede ser ventajoso inhibir todas las enzimas antes mencionadas.

 Tales realizaciones interesantes de la invención se
10 relacionan con el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias, donde las reacciones de hipersensibilidad forman parte de su patología, como particularmente las reacciones alérgicas de tipo IV o de tipo I. Los ejemplos actualmente interesantes de tales
15 enfermedades dermatológicas son eczemas y dermatitis, tal como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y eczema de las manos.

 La palabra "eczema" quiere decir "desborde", lo que describe parte de los cambios inflamatorios mencionados. En
20 cierta medida, las palabras eczema y dermatitis se usan indistintamente porque en ambos cuadros aparecen en la piel inflamaciones de tipo similar.

 Eczema se refiere a varios cuadros que comparten un patrón de cambios en la superficie de la piel. El eczema

aparece como un episodio de inflamación de la piel que puede presentar picazón, descamación y eritema de la piel. Cuando se convierte en un cuadro prolongado (eczema crónico), lleva al engrosamiento de la piel, la descamación, la formación de escamas, la sequedad y cambios en la coloración. Hay muchos tipos de eczema, de acuerdo con la causa, la forma y la localización del exantema. La mayoría tienen relación con alergias o con el contacto con compuestos químicos irritantes. Algunos están asociados con o son causados por cuadros médicos subyacentes que provocan retención de líquido en las piernas.

El término "dermatitis" se usa para definir la inflamación que afecta la epidermis y la dermis superficial y que se caracteriza por presentar una piel enrojecida y caliente. A veces, la dermatitis también presenta edema que produce vesículas intradérmicas; exudado de líquido en la superficie, costras, descamación y fisuras.

Los eczemas se dividen en eczemas endógenos y eczemas exógenos. Los eczemas endógenos abarcan por lo menos la dermatitis atópica, incluyendo diversas formas de la misma (eczema infantil, eczema infantil, eczema del adulto, queratosis pilar, ictiosis vulgar), pomfolix, eczema discoide y eczema numular. Los eczemas exógenos abarcan por lo menos la dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de

contacto irritativa, eczema de las manos. Además, el término "eczema" abarca también la dermatitis por estasis, el eczema asteatósico, el líquen simple crónico, la psoriasis, la dermatitis seborreica y la seborrea.

5 Por lo tanto, en realizaciones de interés de la presente invención, la enfermedad dermatológica se refiere a diversos tipos de eczemas que comprenden por lo menos los siguientes cuadros: dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la infancia, eczema de
10 adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis por sobretratamiento, eczema asteatósico, dermatitis por estasis, líquen simple
15 crónico, prurigo nodular, dermatitis seborreica, seborrea y psoriasis.

En realizaciones más preferidas de la invención, la enfermedad dermatológica se refiere a dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la
20 infancia, eczema de adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis por sobretratamiento y eczema de las manos.

De acuerdo con el principio farmacológico subyacente de esta invención, los métodos y los usos de la invención comprenden la inhibición de una o más de las enzimas seleccionadas del grupo formado por la proteína tirosina quinasa Syk; la proteína tirosina quinasa ZAP-70 y la
5 enzima PDE-IV en células inflamadas de la piel de un sujeto que ha sido diagnosticado con o que sufre de o que tiene riesgo de desarrollar una enfermedad dermatológica inflamatoria.

10 De acuerdo con la invención, la composición dermatológica también se puede aplicar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de prurito en la piel. Es decir que la invención también abarca un método para tratar prurito en la piel, que comprende administrar a la
15 piel de un sujeto que lo necesita la composición dermatológica de esta invención.

El término "prurito" es intercambiable con el término "picazón" y define una sensación bien conocida asociada con el deseo de rascarse. La sensación asociada con el prurito
20 es diferente del dolor, si bien el prurito y el dolor pueden ser provocados por una variedad de estímulos químicos, mecánicos, térmicos o eléctricos. El prurito y el dolor se diferencian en que (1) el prurito, a diferencia del dolor, solo puede ser evocado desde las capas

superficiales de la piel, mucosas y conjuntiva, y (2) habitualmente prurito y dolor no aparecen simultáneamente en la misma región de la piel. Por ejemplo, la aplicación de histamina a la piel produce prurito, pero no produce dolor. Asimismo, el prurito y el dolor se tratan mediante principios farmacológicamente diferentes, ya que el prurito parece ser insensible al tratamiento con opiáceos y drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID), en tanto que ambos tratamientos son eficaces para el dolor. Por último, el prurito aparece únicamente en la piel; el dolor proviene también de estructuras más profundas. El prurito puede estar localizado en diversas áreas bien definidas de la piel, como la piel del tobillo, muñeca, labios, manos, tórax y zonas similares, o bien puede ser un prurito generalizado que no está localizado en ninguna región en particular de la piel.

El prurito un síntoma predominante de los eczemas antes mencionados y el inventor de la presente ha demostrado el alivio completo de este síntoma en sujetos que padecen diversos tipos de eczemas mencionados en esta memoria descriptiva, particularmente dermatitis de contacto y dermatitis atópica. Además, el prurito asociado con mordeduras de insectos era aliviado por completo después de la aplicación tópica de la composición dermatológica.

En términos generales, el prurito puede estar asociado a una plétora de enfermedades dermatológicas, de manera independiente de su naturaleza o del grado en que la inflamación o las reacciones de hipersensibilidad formen parte de la patología. Ejemplos no limitativos de dichas enfermedades dermatológicas son: acne vulgaris, eczema del adulto, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema infantil, dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema discoide, reacciones cutáneas inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide, eczema, epidermolisis ampollosa, eritrodermia, eritema nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema del lactante, queratocono, queratosis pilar, líquen simple crónico, líquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis, prurigo nodular, rosácea, escabiosis, dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjogren, dermatitis por estasis, lupus eritematoso

cutáneo subagudo, quemadura solar, lupus eritematoso sistémico cutáneo, vitiligo y urticaria.

Las causas dermatológicas del prurito a menudo se relaciona con las reacciones de hipersensibilidad en la
5 piel o con reacciones alérgicas, tales como las reacciones de alergia de tipo I o de tipo IV en la piel. Por consiguiente, el prurito se puede asociar con la dermatitis atópica y los diversos tipos de la misma (dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la
10 infancia, eczema de adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular) y las reacciones alérgicas de contacto, tales como con la dermatitis de contacto y los diversos tipos de la misma (dermatitis de contacto
15 alérgica, dermatitis de contacto irritante y dermatitis por sobretratamiento).

Típicamente, el prurito es un síntoma desagradable de mordeduras y picaduras de insectos, penfigoide ampollosa, linfoma de células T cutánea, dermatitis herpetiforme,
20 foliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis (infestación por piojos), prurigo nodular, psoriasis, escabiosis, quemaduras de sol, urticaria y eczema xerótico.

Por ello, en una realización preferida de la invención, el tratamiento de prurito en la piel está asociado con o es causado por mordeduras de insecto (tal como una inflamación por una mordedura de insecto),
5 picaduras de insecto, penfigoide ampollosa, linfoma de células T cutánea, dermatitis herpetiforme, folliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis (infestación por piojos), prurigo nodular, escabiosis, quemaduras de sol y urticaria.

10 Aún otras realizaciones se refieren al tratamiento o la prevención de eczemas y dermatitis que no comprenden típicamente una reacción de hipersensibilidad, tal como eczema asteatósico incluyendo prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea.

15 En otras realizaciones adicionales de la invención, el prurito es un síntoma de:

1) exposición al calor, por ejemplo la que tiene como resultado una urticaria colinérgica (respuesta a baños calientes, fiebre, ejercicio) y la miliaria rubra
20 (sudamina);

2) exposición ocupacional, como la causada por fibra de vidrio, monotioglicolato de glicerilo, metil metacrilato (por ejemplo, plexiglas), bicromato de potasio en cementos y tinturas, rosina o resinas epoxi en adhesivos y caucho;

3) medicaciones sistémicas como los agentes antimicóticos, por ejemplo fluconazol (Diflucan), itraconazol (Sporanox), ketoconazol (Nizoral), aspirina, vitaminas del grupo B, incluyendo niacinamida, 5 hipersensibilidad medicamentosa al rifampin (Rifadin), vancomicina (Vancocin), nitratos (conservantes de alimentos), quinidina y narcóticos espinales (prurito que afecta cara, cuello y parte superior del tórax);

4) exposición al agua, como la que tiene como 10 resultado el prurito acuagénico (asociado con policitemia vera, picazón dentro de los 15 minutos de cualquier contacto con el agua), urticaria colinérgica (en respuesta al agua caliente), policitemia vera, prurito del nadador (erupción de siete días después de nadar en aguas 15 abiertas).

Por lo tanto, en otras realizaciones relevantes de la invención, el prurito está asociado con, o es causado por, medicaciones sistémicas y la exposición al agua.

20 Además, el prurito puede ser causado por una enfermedad sistémica subyacente. Existe una amplia variedad de enfermedades sistémicas que puede causar prurito generalizado sin lesiones de piel diagnósticas.

Por ello, la invención abarca el tratamiento de prurito asociado con, o causado por, enfermedades sistémicas seleccionadas entre diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastorno de la glándula paratiroides, 5 síndrome carcinoide, enfermedad hepática, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva (en el tracto biliar o extrahepática), cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas, insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia vera, déficit de hierro, 10 enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, linfoma, leucemia crónica, mielomatosis, paraproteinemias, enfermedad de los mastocitos, VIH, enfermedad de Sezary (linfoma de células T), leucemia, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoide, gammopatía benigna, 15 mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de diversos órganos, tumor del cerebro, esclerosis múltiple y tumores cerebrales.

Además, la invención provee composiciones 20 dermatológicas que además comprenden un agente de tratamiento dermatológico para mejorar el efecto de la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado.

Los ejemplos típicos de agentes terapéuticos dermatológicos son antihistamínicos, agentes

antibacterianos, agentes antimicóticos, agentes antipruriginosos, agentes antivirales, agentes para combatir parásitos, agentes antiinflamatorios esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes anestésicos, agentes queratolíticos, agentes para combatir los radicales libres, agentes quelantes metálicos, agentes anticaspa, agentes antiacné vulgar, antagonistas de la sustancia P o la bradiquinina o inhibidores de la NO-sintetasa.

10 La invención se describe además mediante los ejemplos.

El ejemplo 1 describe una formulación típica de una composición dermatológica de oxaprozina en la forma de su sal soluble en agua (sal monoetanolamina) y la formación de la sal soluble en agua de oxaprozina.

15 Los ejemplos 2, 3 y 4 demuestran el efecto beneficioso de la aplicación tópica de oxaprozina (como una sal soluble en agua) en el tratamiento de prurito asociado con la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, una inflamación por mordeduras de insectos y la psoriasis, 20 respectivamente.

El ejemplo 5 demuestra las nuevas propiedades farmacológicas de la oxaprozina, que no se pudieron demostrar con Bufexamac, que únicamente inhibe la enzima PDE-IV.

El ejemplo 6 demuestra el significativo efecto de la oxaprozina en la prevención y tratamiento de la dermatitis de contacto experimental en forma dosis dependiente y con un efecto más potente que el observado con betametasona 17-valerato.

El ejemplo 7 demuestra que la oxaprozina es capaz de inhibir la formación de edema auricular en un modelo experimental de dermatitis de contacto, pero que dicho efecto no se pudo observar con Bufexamac.

El ejemplo 8 demuestra que la oxaprozina resulta segura cuando se aplica tópicamente a la piel y no causa reacciones de sensibilización, fototoxicidad ni irritación dérmica aguda, incluso cuando se la aplica en altas dosis.

El Ejemplo 9 demuestra que una emulsión de oxaprozina (Ejemplo 1) presenta una buena tolerancia cutánea aún cuando se aplica consecutivamente a una concentración del 5% por 28 días.

Los ejemplos 10 y 11 se refieren a la evaluación clínica del efecto de la oxaprozina en el tratamiento del eczema de las manos y la dermatitis de contacto, respectivamente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

La sal monoetanolamina de oxaprozina se preparó de acuerdo con el siguiente método ventajoso:

5 Se disolvieron 10,0 g de oxaprozina en 230 ml de acetato de etilo bajo calentamiento suave.

Se disolvieron 2,3 g de monoetanolamina en 30 ml de acetato de etilo y se agregó a la solución de oxaprozina bajo agitación. Al cabo de pocos segundos se pudo observar
10 un precipitado significativo. Se dejó enfriar la solución durante 60 minutos y la sal se separó por filtración y se secó.

Se preparó una composición farmacéutica tópica de acuerdo con la invención disolviendo 2,5% o 5,0% de la sal
15 monoetanolamina de oxaprozina en la fase acuosa de la emulsión tópica con la siguiente composición (p/p):

Fase hidrofóbica

	Tween 80 TM (Polioxietileno sorbitán monooleato)	1%
	Span 60 TM (emulsionante del tipo sorbitán éster)	2%
20	Triglicéridos de cadena mediana (MCT)	20%
	Vaselina, blanca	10%
	Parafina, liviana	10%
	Cetanol	4%

Fase hidrofílica

	Oxaprozina, sal monoetanolamina	2.5%
	Agua	42.5%
	Goma xantano	0.5%
	Glicerol	2 %
5	Propilenglicol	2%
	Alcohol bencílico	0.5%

El emulsión se preparó calentando primero la fase lipofílica y parte de la fase hidrofílica (goma xantano y agua) a 70 grados Celsius, y mezclando. El remanente de la
 10 fase hidrofílica se calienta a 50°C y se agrega posteriormente, enfriando todo bajo agitación.

Ejemplo 2

Un sujeto varón de 71 años estaba afectado por una dermatitis de contacto irritativa desde hacía más de 5
 15 años. La dermatitis aparecía habitualmente en las piernas. Los síntomas de la dermatitis eran eritema, descamación y prurito intenso.

Durante los últimos 5 años, el sujeto había sido tratado regularmente con potentes corticoides tópicos, que
 20 tuvieron un efecto terapéutico relativamente bueno sobre el eritema, pero ningún efecto a corto plazo sobre el prurito. Durante una exacerbación de la dermatitis, asociada con intensa picazón, el sujeto inició un tratamiento con la emulsión de acuerdo al ejemplo 1 que contenía 5,0% de la

sal monoetanolamina de oxaprozina. El sujeto experimentó un alivio inmediato y completo del prurito 20 minutos después de la aplicación de la emulsión del ejemplo 1. Para mantener este nivel de eficacia, el sujeto tuvo que volver
5 a aplicar la emulsión tres veces diarias el primer día y dos veces diarias a lo largo de las dos semanas siguientes, durante las cuales se fueron reduciendo gradualmente el eritema y la descamación. Al cabo de 14 días de tratamiento, el eritema había desaparecido por completo y
10 el tratamiento fue interrumpido. Dos semanas después, el eritema todavía no había reaparecido. Esto indica un buen efecto terapéutico sorprendente, no solamente sobre el prurito, sino también sobre la enfermedad de base.

Una mujer de 31 años venía sufriendo dermatitis
15 atópica durante por lo menos 2 años. La dermatitis aparecía en la cara y en más del 30% del cuerpo y estaba caracterizada por eritema e intenso prurito. La sujeto había sido tratada periódicamente con hidrocortisona ungüento o pimecrolimus crema, con algún efecto sobre el
20 eritema, pero sin efecto a corto plazo sobre el prurito.

Durante una exacerbación de la dermatitis con intenso prurito, la sujeto fue tratada con la emulsión de acuerdo al ejemplo 1 que contenía 2,5% de la sal monoetanolamina de oxaprozina. Quince minutos después de la aplicación de la

emulsión, la sujeto experimentó un completo alivio del prurito, que duró 8 horas. Durante la semana siguiente, el tratamiento se repitió cuando fue necesario, 1-3 veces diarias y en cada oportunidad se observó una recuperación total del prurito. Durante la semana de tratamiento también se observó una significativa mejoría del eritema, indicando un efecto terapéutico sorprendentemente bueno, no sólo sobre el prurito, sino también sobre la enfermedad de base.

10 **Ejemplo 3**

Se trató una mujer de 37 años de edad, que previamente había experimentado inflamación por mordeduras de insectos en la piel con prurito y edema como síntomas predominantes, con la emulsión de acuerdo con el ejemplo 1 que contiene un 2.5% de la sal de monoetanolamina de oxaprozina después de la picadura por un mosquito. Este tratamiento alivió por completo el prurito 20 minutos después de aplicar la emulsión y el edema desapareció durante la noche. Por el contrario, el tratamiento de ataques previos por mosquitos con un ungüento de hidrocortisona no redujo satisfactoriamente el prurito y el edema.

Ejemplo 4

Un sujeto de 32 años padecía psoriasis en placas desde hacía más de dos años. La enfermedad se manifestaba en los

codos, con eritema, descamación e intenso prurito. Durante una exacerbación de los síntomas, el sujeto inició una semana de tratamiento dos veces diarias con la emulsión de acuerdo con la reivindicación 1 que contenía 5,0% de la sal

5 monoetanolamina de oxaprozina. El sujeto experimentó un alivio inmediato y significativo del prurito después del primer tratamiento. Este nivel de eficacia se mantuvo durante toda la semana de tratamiento. Además, se observó una reducción significativa del eritema y la descamación.

10 Nuevamente, esto indica un efecto terapéutico sorprendentemente bueno, no sólo sobre el prurito, sino también sobre la enfermedad de base.

Ejemplo 5

El potencial antiinflamatorio de la oxaprozina se

15 determinó evaluando la actividad inhibidora de la oxaprozina contra las enzimas *fosfodiesterasa PDEIV*, la *proteína tirosina quinasa SYK* y la *proteína tirosina quinasa ZA70 (ZAP-70)*. Los ensayos enzimáticos fueron realizados por MSD Pharma Services.

20 Las siguientes concentraciones de oxaprozina (como la sal monoetanolamina) tuvieron como resultado una inhibición del 50% de las siguientes enzimas (IC_{50});

Enzima	Nº de	IC_{50}
--------	-------	-----------

MDS Pharma**Service:**

Fosfodiesterasa PDE IV	154000	22 μ M
Proteína tirosina	155761	28 μ M
quinasa, SYK		
Proteína tirosina	155987	38 μ M
quinasa, ZA70 (ZAP-70)		

En comparación, Bufexamac sólo exhibe efecto inhibitor sobre la enzima PDE-IV.

Ejemplo 6

5 Detección del efecto antiinflamatorio en el ensayo de edema auricular en ratón inducido por oxazolona.

La actividad antiinflamatoria de la oxaprozina se evaluó mediante la administración tópica de oxaprozina en la inflamación auricular en ratón inducida por oxazolona.

10 Este método de detección se emplea comúnmente para detectar y evaluar drogas anti-inflamatorias, en particular con respecto a la inflamación observada en la dermatitis de contacto. Se usó betametasona-17 valerato como control positivo.

15 La oxaprozina en la forma de la sal monoetanolamina se administró tópicamente como dilución en acetona en una cantidad de 250-1000 μ g/oreja. La betametasona se

administró tópicamente en cantidades de 20 µg/oreja. La betametasona que se aplicó fue la forma comercial Celestone valerato® 0,1%.

Procedimiento del ensayo

5 Día 0

Todos los grupos fueron inmunizados con 20 µl de oxazolona al 1,6% en etanol 96% (p/v) en la oreja izquierda y la oreja derecha.

Día 7

10 Se midió el espesor de la oreja de todos los ratones en el lado izquierdo y el derecho con un instrumento de medición electrónico. Todos los grupos fueron estimulados con 20 µl de oxazolona (1,6% en etanol 96% (p/v)) en la oreja izquierda y la oreja derecha. Se administraron
15 soluciones de vehículo (acetona) o del artículo del ensayo 20 minutos antes y 20 minutos después de la estimulación con oxazolona.

Día 8

20 24 horas después de la estimulación con oxazolona, se midió el espesor de la oreja de todos los ratones con un instrumento de medición electrónico.

Los grupos, dosis y número de animales son los siguientes:

Grupo	Droga	Dosis	N° de animales
1	Vehículo, acetona	-	1-10
2	Monoetanolamina oxaprozina	1000µg/oreja	11-20
3	Monoetanolamina oxaprozina	500µg/oreja	21-30
4	Monoetanolamina oxaprozina	250µg/oreja	31-40
5	Betametasona 17- valerato	20µg/oreja	41-50

Se calcularon el espesor medio de las orejas y las desviaciones estándar. La hinchazón de la oreja se calculó como la diferencia entre el espesor de la oreja el día 7 y el día 8. La inhibición porcentual de la hinchazón de la oreja se evaluó como la diferencia entre la hinchazón media de la oreja en el grupo 1 y la hinchazón media de la oreja en los grupos 2 a 5, expresada como porcentaje.

10 Estadísticas

Se evaluó la significación de las diferencias en la hinchazón de la oreja entre el grupo tratado con vehículo y los otros grupos empleando un método de análisis

estadístico no paramétrico, la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación requerido fue $p < 0,05$.

Resultados

La estimulación con oxazolona provocó una inflamación en las orejas, que fue significativa en el grupo tratado con vehículo a las 24 horas, ya que las orejas aparecieron hinchadas y de color rojo brillante. Los artículos evaluados previnieron en cierto grado la reacción. No se observaron reacciones adversas a ninguno de los artículos ensayados.

Hinchazón de la oreja

En la siguiente tabla figuran las diversas concentraciones de los artículos evaluados y la inhibición de la hinchazón de la oreja:

Droga	Dosis	% de inhibición de la hinchazón de la oreja	Prueba U de Mann-Whitney
Vehículo, acetona	-	-	-
Monoetanolamin a oxaprozina	1000µg/oreja	95	$P < 0,001$
Monoetanolamin	500µg/oreja	77	$P < 0,001$

a oxaprozina			
Monoetanolamin a oxaprozina	250µg/oreja	53	P<0,001
Betametasona 17-valerato	20µg/oreja	66	P<0,001

Conclusión

La sal monoetanolamina de oxaprozina de la invención exhibió una inhibición de la hinchazón de la oreja dependiente de la dosis y altamente significativa. La inhibición observada con la dosis más alta fue significativamente mayor que la inhibición obtenida con betametasona 17-valerato en la dosis para uso clínico.

Los datos indican que la sal monoetanolamina de oxaprozina de la invención posee un potente efecto supresor sobre la dermatitis de contacto.

Ejemplo 7

Comparación entre oxaprozina y bufexamac en el ensayo de edema auricular de ratón inducido por oxazolona.

La actividad antiinflamatoria de la oxaprozina en comparación con bufexamac se evaluó usando el mismo método de ensayo que el descrito en el Ejemplo 6. Los dos artículos del ensayo se aplicaron en dosis de 500 µg/oreja y disueltos en etanol 96%. La betametasona, como control

positivo, se administró tópicamente en cantidades de 20 µg/oreja.

Resultados:

La oxaprozina exhibió una inhibición estadísticamente significativa de la formación de edema en la oreja, pero el
5 bufexamac no inhibió en absoluto la formación de edema en la oreja.

Ejemplo 8

Irritación dérmica aguda

10 Se preparó una muestra de oxaprozina como sal monoetanolamina en dos concentraciones (2,5% y 5% en peso) mediante dilución con agua y se ensayó su efecto de irritación dérmica aguda.

Procedimiento:

15 La muestra se aplicó en dosis de 0,5 ml, sobre un área no lesionada de la piel del flanco derecho de cada animal. El parche se fijó con una tira de tela adhesiva para uso quirúrgico.

20 En el flanco izquierdo, un área no tratada sirvió como control.

Se evaluaron las reacciones cutáneas al cabo de 1 hora y después a las 24, 48 y 72 horas de la remoción del parche, de acuerdo con la siguiente escala de gradación:

Escalas de gradación:

Eritema (0: Sin eritema, 1: Eritema leve (apenas perceptible), 2; Eritema definido, 3: Eritema moderado a severo, 4; Eritema severo (púrpura) con formación de escaras (lesiones profundas) que impiden la gradación del
5 eritema.

Edema (0: Sin edema, 1: Edema muy leve (apenas perceptible), 2; Edema leve (contorno claramente definido), 3; Edema moderado (espesor), 4: Edema severo (espesor mayor de 1 mm, superficie mayor que la zona de la aplicación)

10 Resultados:

Con respecto a la oxaprozina (2,5% en peso), no se observaron reacciones cutáneas (eritema y edema) en ninguno de los tiempos de observación.

Con respecto a la oxaprozina (5% en peso), sólo se
15 observó un edema leve en el área tratada en el tiempo de lectura de 1 hora. Esta reacción revirtió totalmente entre el 2° y 3° día del ensayo.

Fototoxicidad:

El ensayo para determinar fototoxicidad se realiza
20 para evaluar el riesgo de reacciones cutáneas en el cobayo después de la exposición a la radiación ultravioleta.

Procedimiento:

La oxaprozina (suministrada como su sal monoetanolamina) se diluyó en agua para obtener soluciones

que contenían 2,5% o 5% en peso de sal de oxaprozina. La solución se aplicó en dosis de 0,5 ml sobre todo el flanco derecho de cada cobayo. Treinta minutos después del tratamiento, los animales fueron sometidos a radiaciones ultravioletas (primero UV-B y después UV-A).

Se irradió a los animales con la fuente de rayos VLX 3W (Biotronic, Vilbert Lourmat) a la Dosis Máxima no Eritematosa (M.N.E.D) de 7000 J/cm² para los UV-A y de 150mJ/cm² para los UV-B.

10 Resultados:

Se hizo una evaluación macroscópica de las reacciones cutáneas (eritema y edema) a las 24 y 48 horas después de la irradiación. No hubo reacción cutánea macroscópica atribuible a la fotoirritación, en comparación con las reacciones observadas en los sitios de referencia (8-Metoxipsoralen: referencia positiva y el producto solo: referencia negativa). Por lo tanto, la oxaprozina no es fototóxica.

Sensibilización cutánea

20 La prueba para determinar sensibilización cutánea se realiza de acuerdo con el método de Magnusson y Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) y de conformidad con la Directiva O.E.C.D. N° 406 del 17 de julio de 1992, y el método de ensayo B.6 de la Directiva EEC 96/54.

Procedimiento:

La oxaprozina (suministrada como su sal monoetanolamina) se diluyó en agua para obtener soluciones que contenían 2,5% en peso de la sal de oxaprozina.

5 Se expusieron cobayos albinos de la cepa Dunkin-Hartley al artículo del ensayo después de un período mínimo de aclimatación de cinco días.

La Concentración Máxima no Necrotizante (M.N.N.C.) se determinó inyectando por vía intradérmica las siguientes
10 concentraciones: 2,5%; 1,25%; 0,625%; 0,3125%; 0,1562% y 0,078% diluidas en solución fisiológica.

La Concentración No Irritante Pre-máxima (pre-M.N.I.C.) se determinó aplicando el artículo del ensayo bajo un vendaje oclusivo durante 24 horas, en las
15 siguientes concentraciones: 2,5%; 1,25%; 0,625%; 0,3125% diluidas en solución fisiológica.

La Concentración Máxima no Irritante (M.N.I.C.) se determinó estableciendo inicialmente una fase de inducción mediante la inyección intradérmica con solución fisiológica
20 y la aplicación tópica de agua destilada, seguida de una fase de descanso de 18 días. En la fase de estimulación, en la que el artículo del ensayo se mantiene bajo vendaje oclusivo durante 24 horas, se aplicó el artículo del ensayo a la piel de cobayos albinos en las siguientes

concentraciones: 2,5%; 1,25%; 0,625%; 0,3125% diluidas en solución fisiológica.

Resultados:

Durante el examen que siguió al retiro del vendaje
5 oclusivo (fase de estimulación) de los animales del grupo
tratado no se observaron reacciones cutáneas macroscópicas
atribuibles a alergia. No se registró ninguna reacción
cutánea de intolerancia en los animales del grupo de
control negativo. Por lo tanto, la sal monoetanolamina de
10 oxaprozina no causa reacciones de sensibilización.

Ejemplo 9

Se evaluó la tolerancia cutánea de una emulsión
(Ejemplo 1) que contiene oxaprozina (como la sal de
monoetanolamina) al 2,5% y 5% en peso, respectivamente,
15 mediante la aplicación diaria de una dosis de 2 ml por
animal por día durante 28 días consecutivos sobre piel no
lesionada de conejos.

Se efectuaron exámenes cutáneos macroscópicos
diariamente durante los 28 días justo antes de la
20 aplicación diaria de la emulsión. Se evaluó la presencia de
eritema, edema, sequedad, elasticidad y espesor de los
pliegues de la piel.

Los resultados obtenidos mostraron un ligero eritema y
edema después de algunos días de tratamiento pero

revirtieron totalmente antes del día 19 y 10, respectivamente. También se observó sequedad al comienzo del tratamiento así como un ligero engrosamiento de los pliegues de la piel. El investigador concluyó que la emulsión, tanto a una concentración del 2,5% y 5%, presentó una buena tolerancia cutánea dérmica después de repetir la aplicación durante 28 días.

Ejemplo 10

La eficacia de la oxaprozina o de un compuesto relacionado para tratar y prevenir el eczema de las manos se puede ensayar en un tratamiento enmascarado con la preparación del estudio o vehículo dos veces diarias durante semanas en 2 grupos de tratamiento con dermatitis crónica de las manos. La mitad de los pacientes serán tratados con un formulación de oxaprozina en crema, por ejemplo, sal monoetanolamina de oxaprozina en una concentración del 2,5% y la segunda mitad con el vehículo de la crema. La evaluación clínica se realizará el día 1 previo al primer tratamiento (línea de base) y después de 1, 2, 3 y 4 semanas de tratamiento. Además, los pacientes responderán un cuestionario para determinar el Índice Dermatológico de Calidad de Vida, una evaluación global que realizan los pacientes. La dosis a aplicar es de

aproximadamente 25 mg por día y la dosis total asciende a aproximadamente 700 mg.

La evaluación clínica se puede hacer de acuerdo con el sistema de puntaje HECSI, que es una evaluación objetiva y precisa de la severidad del eczema de las manos. Incorpora tanto la extensión como la intensidad de la enfermedad. Cada mano se divide en cinco áreas (yemas de los dedos, dedos (excepto las yemas), palmas, dorso de la mano y muñecas). En cada una de estas áreas se evalúa la intensidad de cada uno de los signos clínicos eritema, induración/papulación, vesículas, fisuración, descamación y edema dentro de la siguiente escala de cuatro puntos:

0 = sin cambios en la piel, 1 = enfermedad leve, 2 = moderada, 3 = severa

Para cada ubicación (el total de ambas manos) se adjudicó un puntaje de 0 a 4 para la extensión de los síntomas clínicos con respecto al porcentaje del área afectada:

0 = 0 %, 1 = 1 - 25 %, 2 = 26 - 50 %, 3 = 51 - 75 %, 4 = 76 - 100 %

Por último, el puntaje asignado para la extensión en cada área se multiplica por la suma de la intensidad de cada característica clínica (Eritema (E),

Infiltración/papulación (I), Vesículas (V), Fisuras (F),
Descamación (S), Edema (O).

Ejemplo 11

La eficacia de la oxaprozina o de un compuesto
5 relacionado para tratar y prevenir la dermatitis de
contacto se puede evaluar clínicamente en seres humanos en
un estudio aleatorizado, controlado, a doble ciego usando
para el ensayo personas con alergia conocida al níquel y
con piel sana en el área de la prueba. De acuerdo con un
10 procedimiento estándar, a cada persona del ensayo se
asignan por lo menos tres zonas de piel sana localizadas en
la espalda, zonas en las que se provoca la alergia mediante
la aplicación de vaselina sulfato de níquel II y la
medicación del ensayo con el fin de ensayar la eficacia. La
15 medicación del ensayo puede ser una formulación en crema de
oxaprozina, por ejemplo, sal monoetanolamina de oxaprozina
en una concentración del 2,5% o del 5%, con lo que la dosis
diaria aplicada a la zona del ensayo es de aproximadamente
15 mg y 40 mg, respectivamente. Como control positivo se
20 puede usar betametasona 17- valerato crema 0,1%, con lo que
la dosis diaria aplicada es de aproximadamente 0,6 mg de
betametasona/día. Además, se ensaya el vehículo libre del
principio activo. El día 1 se aplica la medicación del
estudio, el control positivo y el vehículo a las zonas del

ensayo (= pretratamiento), con lo que se aplicarán aproximadamente 200 µl de cada preparación del estudio a las respectivas zonas del ensayo, por ejemplo usando cámaras especiales de prueba (Finn Chambers®, Eptest Ltd.

5 Oy, Finlandia), con un diámetro interno de 18 mm.

El día inmediato siguiente, las áreas del ensayo pretratadas se tratarán con dos concentraciones de vaselina sulfato de níquel II para inducir una reacción alérgica, o con vaselina, durante 1 hora. El tratamiento con las

10 diferentes concentraciones de vaselina sulfato de níquel II se realizará en un área más reducida en el centro de las áreas del ensayo definidas que están pretratadas usando cámaras de prueba de menor tamaño, por ejemplo, Finn Chambers®, Eptest Ltd. Oy, Finlandia, con un diámetro

15 interno de 12 mm. Se usarán aproximadamente 30 µl de vaselina sulfato de níquel II o de vaselina. Después de esta inducción se evaluará la eficacia del tratamiento preventivo con las preparaciones del estudio. En los días 4 a 7 del estudio, las áreas del ensayo se tratarán en la

20 forma descrita para el día 1 con las preparaciones del estudio una vez diaria para evaluar la eficacia en el tratamiento de dermatitis de contacto. Se determinará el grado de deterioro de la barrera epidérmica medido con TEWL, enrojecimiento de la piel, medido con cromometría y

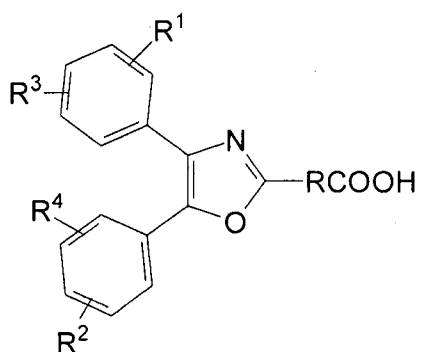
estado clínico de la piel, evaluado mediante una escala. Además, se hará la documentación fotográfica. La evaluación clínica se realizará de acuerdo con la siguiente escala:

0 = ninguna reacción, 1 = eritema, pero sin
5 induración, 2 = eritema, induración, posibles pápulas discretas, 3 = eritema, induración, pápulas, vesículas, 4 = eritema, induración, vesículas confluentes.

La pérdida transepidérmica de agua (evaporimetría) es un método no invasivo ampliamente usado para evaluar el
10 deterioro de la piel. La epidermis de la piel sana intacta representa una barrera que minimiza la pérdida de agua al exterior. Todo deterioro de esta barrera aumenta la permeabilidad al agua, con el correspondiente aumento del TEWL. Cabe esperar el aumento de los valores de TEWL en las
15 áreas de ensayo lesionadas en sujetos con reacciones alérgicas inducidas por el tratamiento con vaselina sulfato de níquel II.

Reivindicaciones

1. Una composición dermatológica que comprende:
oxaprozina o un compuesto estrechamente
relacionado provista en la forma de una sal soluble en
5 agua, en donde dicho compuesto estrechamente
relacionado se define mediante la fórmula general I:



I

y

10 ii) un vehículo que comprende uno o más
ingredientes o vehículos aceptables para uso
dermatológico, en donde

R se selecciona entre C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo
y C₂₋₃-alquinilo y R es derivatizado opcionalmente por
15 sustitución de un átomo de hidrógeno con CN, halógeno,
OH, NH₂ y NO₂;

R₁ y R₂ designan de manera independiente
radicales seleccionados entre hidruro, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-
alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcoxilo, CO, CHO, CO-

Me, CO-Et, CN, halógeno, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R", NO₂, HSO₂ y R⁷-SO₂

5 R³ y R⁴ designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C₁₋₆-alquilo y C₂₋₆-alquenilo;

R⁵ designa radicales seleccionados entre OH, OR⁶, NH₂, NHR', NR'R", SH y SR⁶;

R⁶ designa radicales seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo y arilo.

10 R⁷ designa radicales seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, arilo, NH₂, NHR' y NR'R";

R' y R" define el mismo grupo o un grupo diferente seleccionado entre C₁₋₆-alquilo y C₂₋₆-alquenilo; y

15 "arilo" significa fenilo o fenilo mono o disustituido, donde un hidrógeno ha sido reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₁₋₆-alcoxilo, CO, CHO, CN, halógeno, OH, NH₂ y NO₂.

20 y en donde el oxígeno del anillo oxazol está reemplazado opcionalmente por azufre (S) para proveer un anillo tiazol.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal es una sal de adición

básica seleccionada entre sales de Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} ,
 Mg^{++} , Cu^+ , Zn^+ , Mn^+ , alquilfenilamina, amoníaco, 2-
aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina,
benetamina, benzatina, betaina, cafeína, colina,
5 deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-
dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etilendiamina,
N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina,
glucosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol,
isopropilamina, meglumina, metilglucamina, morfolina,
10 piperazina, piperidina, procaína, purina, pirrolidina,
teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina,
trimetilamina, tripropilamina, trometamina,
espermidina, glicina, alanina, valina, leucina,
isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína,
15 metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina,
ornitina, lisina, arginina, serina, treonina,
fenilalanina y guanidina.

3. La composición de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la sal es una sal de adición
20 básica, en donde la base es una amina orgánica que
tiene una pKa en el rango entre 8 y 12.

4. La composición de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde la sal es la sal de 2-

aminoetanol de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado.

5 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal soluble en agua de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado está presente en una cantidad que varía en un rango entre 0,5% y 10% en peso de la composición.

10 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal soluble en agua de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado está presente en una cantidad de 2,5% en peso aproximadamente.

15 7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal soluble en agua de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado está presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso.

20 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pH varía en un rango entre 6,5 y 7,8.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el pH de la fase hidrofílica varía en un rango entre 6,5 y 7,8.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el vehículo además comprende al menos 30% en peso de una fase hidrofóbica que comprende un componente graso y/o un
5 componente oleoso.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el componente graso se selecciona del grupo formado por cera de abejas, parafina, vaselina, triglicéridos, sorbitán ésteres de
10 ácidos grasos, macrogoles sólidos y productos de condensación entre sorbitán ésteres de ácidos grasos y óxido de etileno.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el componente oleoso se
15 selecciona del grupo formado por aceite de almendras, aceite de castor, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de lino, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de maní, aceite de semillas de amapola, aceite de colza,
20 aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de semillas de té), aceites minerales, aceites grasos, parafina líquida, aceite mineral, miristato de isopropilo, cera de abejas, aceite de semillas de algodón, alcohol cetoesterarílico, lanolina, parafina

blanca blanda, parafina amarilla blanda, aceite de canola, alcohol cetílico (cetanol), aceite de maní, ácido oleico, palmitato de isopropilo, aceite de castor, alcohol estearílico, aceite de jojoba, ácido esteárico y aceites de silicona.

5

13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes formulada como una emulsión, un gel, una solución, un linimento, un ungüento, un spray, un aerosol o un polvo.

10

14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el vehículo es una emulsión.

15

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la emulsión comprende un emulsionante no iónico.

20

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el emulsionante no iónico se selecciona del grupo formado por poliol ésteres incluyendo glicoles y glicerol ésteres; derivados de sorbitán incluyendo sorbitán ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán ésteres; polioxietilenésteres; polioxietilenéteres; poloxámeros; nonilfenil éteres.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el emulsionante no iónico

se selecciona del grupo formado por sorbitán ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán ésteres.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el vehículo comprende entre
5 30% y 80% en peso de una fase hidrofílica que comprende entre 80 y 95% en peso de agua, un espesante y opcionalmente un solvente hidrofílico; y

entre 20% y 70% en peso de una fase hidrofóbica que comprende un componente graso, un emulsionante no
10 iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos, opcionalmente uno o más componente oleosos y opcionalmente uno o más solventes lipofílicos.

19. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto
15 estrechamente relacionado se selecciona del grupo formado por

ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico;

ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;

20 ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-propiónico;

ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico;

- ácido 4-(4-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazol-
propanoico;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-
(metilsulfonil) fenil]-2-oxazolpropiónico;
- 5 ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-
fenil]-2-oxazolacético;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-
(metilsulfonil) fenil]-2-oxazolbutanoico;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-
10 dichlorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-chloro-4-
fluorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-
metoxifenil)]-2-oxazolacético;
- 15 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-
2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoico;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
20 oxazolpropanoico;
- ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-
difluorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolacético;

- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico;
- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico;
- 5 ácido 4-[4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxazolil]-alfa-bromoacético;
- ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il)propiónico;
- ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il)propiónico;
- 10 ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanoico;
- ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico;
- 15 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético;
- ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético;
- ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoico;
- 20 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoico;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico; y una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

5 20. Una sal entre 2-aminoetanol y oxaprozina o un derivado de la misma, en donde el derivado de la misma está definido por la fórmula general I en la reivindicación 1 y en donde R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' , R'' , "arilo" y el bioisómero son como se definieron en la reivindicación 1.

10 21. Uso de una composición dermatológica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria en un sujeto.

15 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria está asociada con o es causada por una reacción de hipersensibilidad en la piel.

20 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria está asociada con o es causada por una reacción alérgica de tipo I o de tipo IV en la piel.

 24. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se

selecciona del grupo formado por acne vulgaris, eczema de adultos, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las
5 manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema de la infancia, dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema discoide, inflamación por mordeduras de insectos, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis
10 herpetiforme, lupus eritematoso discoide, eczema, epidermolisis ampollosa, eritroderma, eritema nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema infantil, queratocono, queratosis pilaris, líquen simple crónico,
15 líquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis, prurigo nodular, rosacea, escabiosis, dermatitis seborreica, seborrea,
20 escleroderma, enfermedad de Sjogren, dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, quemaduras de sol, manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico, vitiligo y urticaria.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria es eczema.

5 26. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el eczema se selecciona del grupo formado por dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la infancia, eczema de adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, 10 eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis por sobretratamiento, eczema de las manos, eczema asteatósico, dermatitis por estasis, líquen simple crónico, dermatitis seborreica, seborrea y psoriasis.

15 27. Uso de la composición dermatológica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de prurito en la piel de un sujeto.

20 28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por una enfermedad dermatológica.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por una reacción de hipersensibilidad en la piel.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por una reacción alérgica de tipo IV o de tipo I en la piel.

5 31. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por una enfermedad dermatológica que se selecciona del grupo formado por acne vulgaris, eczema de adultos, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis
10 alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema de la infancia, dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de
15 contacto, eczema de contacto, eczema discoide, inflamación por mordeduras de insectos, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide, eczema, epidermolisis
20 ampollosa, eritroderma, eritema nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema infantil, queratocono, queratosis pilaris, líquen simple crónico, líquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix,

psoriasis, prurigo nodular, rosacea, escabiosis, dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjogren, dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, quemaduras de sol, manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico, vitiligo y urticaria.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por eczema.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el eczema se selecciona del grupo formado por dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la infancia, eczema de adultos, queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante y dermatitis por sobretratamiento.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por eczema asteatósico, prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea.

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por

enfermedades dermatológicas seleccionados del grupo formado por inflamación por mordeduras de insectos, penfigoide ampollosa, linfoma de células T cutánea, dermatitis herpetiforme, foliculitis, líquen plano, 5 líquen simple crónico, pediculosis, prurigo nodular, escabiosis, quemaduras de sol y urticaria.

36. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por medicaciones sistémicas.

10 37. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por exposición al agua.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el prurito está asociado con o es causado por una enfermedad sistémica seleccionada del grupo formado por diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastornos de la glándula paratiroides, síndrome carcinoide, enfermedad hepática, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva (en el tracto 15 biliar o extrahepática), cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas, insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, 20 linfosarcoma, leucemia crónica, mileomatosis,

paraproteinemia, enfermedad de mastocitos, VIH, síndrome de Sezary (linfoma de células T), leucemia, mieloma múltiple, macroglobinemia Waldenström, miosis fungoides, gamopatía benigna, mastocitosis sistémica, 5 trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de diversos órganos, tumor de cerebro, esclerosis múltiple y tumores de cerebro.

39. El uso de acuerdo con cualquiera de las 10 reivindicaciones 21 a 38, en donde el sujeto es un ser humano, un perro, un gato o un caballo.

40. Un método para el tratamiento de una enfermedad dermatológica inflamatoria, que comprende administrar la composición dermatológica definida en 15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 a la piel de un sujeto que lo necesita.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria está asociada con o es causada por una reacción de 20 hipersensibilidad en la piel.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria está asociada con una reacción alérgica de tipo I o de tipo IV en la piel.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria se selecciona del grupo formado por acne vulgaris, eczema de adultos, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema de la infancia, dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema discoide, inflamación por mordeduras de insectos, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide, eczema, epidermolisis ampollosa, eritroderma, eritema nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema infantil, queratocono, queratosis pilaris, líquen simple crónico, líquen plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis, prurigo nodular, rosacea, escabiosis, dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma, enfermedad de Sjogren, dermatitis por estasis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, quemaduras

de sol, manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico, vitiligo y urticaria.

5 44. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la enfermedad dermatológica inflamatoria es eczema.

 45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el eczema se selecciona del grupo formado por dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema infantil, eczema de la infancia, eczema de adultos, 10 queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide, eczema numular, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis por sobretratamiento, eczema de las manos, eczema 15 asteatósico, dermatitis por estasis, líquen simple crónico, dermatitis seborreica, seborrea y psoriasis.

 46. Un método para el tratamiento de prurito en la piel que comprende administrar una composición dermatológica definida en cualquiera de las 20 reivindicaciones 1 a 19 a la piel de un sujeto que lo necesita.

 47. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el prurito está asociado con o es causado por una enfermedad dermatológica.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el prurito está asociado con o es causado por una reacción de hipersensibilidad en la piel.

5 49. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el prurito está asociado con o es causado por una reacción alérgica de tipo IV o de tipo I en la piel.

10 50. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el prurito está asociado con o es causado por una enfermedad dermatológica que se selecciona del grupo formado por acné vulgaris, eczema de adultos, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, 15 dermatitis atópica, carcinomas, eczema de la infancia, dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto, eczema discoide, inflamación por mordeduras de insectos, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme, 20 lupus eritematoso discoide, eczema, epidermolisis ampollosa, eritroderma, eritema nudoso, eritema multiforme, eczema de las manos, dermatitis de manos y pies, ictiosis vulgar, eczema infantil, queratocono, queratosis pilaris, líquen simple crónico, líquen

plano, dermatitis numular, melanomas, dermatitis por
sobretratamiento, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis,
pitiriasis rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix,
psoriasis, prurigo nodular, rosacea, escabiosis,
5 dermatitis seborreica, seborrea, escleroderma,
enfermedad de Sjogren, dermatitis por estasis, lupus
eritematoso cutáneo subagudo, quemaduras de sol,
manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso
sistémico, vitiligo y urticaria.

10 51. El método de acuerdo con la reivindicación
46, en donde el prurito está asociado con o es causado
por eczema.

 52. El método de acuerdo con la reivindicación
51, en donde el eczema se selecciona del grupo formado
15 por dermatitis atópica, eczema de las manos, eczema
infantil, eczema de la infancia, eczema de adultos,
queratosis pilaris, ictiosis vulgar, dermatitis de
manos y pies, queratocono, pomfolix, eczema discoide,
eczema numular, dermatitis de contacto alérgica,
20 dermatitis de contacto irritante y dermatitis por
sobretratamiento.

 53. El método de acuerdo con la reivindicación
46, en donde el prurito está asociado con o es causado

por eczema asteatósico, prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el prurito está asociado con o es causado por enfermedades dermatológicas seleccionadas del grupo formado por inflamación por mordeduras de insectos, penfigoide ampollosa, linfoma de células T cutánea, dermatitis herpetiforme, foliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis, prurigo nodular, escabiosis, quemaduras de sol y urticaria.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el prurito está asociado con medicaciones sistémicas.

56. El método de la reivindicación 46, en donde el prurito está asociada con exposición al agua.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el prurito está asociado con una enfermedad sistémica seleccionada del grupo formado por diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastornos de la glándula paratiroides, síndrome carcinoide, enfermedad hepática, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva (en el tracto biliar o extrahepática), cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas, insuficiencia renal

crónica, uremia, policitemia vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, linfossarcoma, leucemia crónica, mileomatosis, paraproteinemia, enfermedad de mastocitos, VIH, 5 síndrome de Sezary (linfoma de células T), leucemia, mieloma múltiple, macroglobinemia Waldenström, miosis fungoides, gamopatía benigna, mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células 10 escamosas de diversos órganos, tumor de cerebro, esclerosis múltiple y tumores de cerebro.

58. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 ó 46, en donde el sujeto es un ser humano, un perro, un gato o un caballo.

Claims for national phase of PCT/DK2006/000181

1. A dermatological composition formulated for application to skin for local treatment of a site of skin inflammation, the composition comprises:
 - i) Oxaprozin provided in a form of a water-soluble salt; and
 - ii) a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable ingredient(s) or carrier(s), and wherein the water-soluble salt of Oxaprozin is in an amount between 0.5% and 10% by weight of the composition.
2. The composition according to claim 1, wherein the water-soluble salt is an amine salt formed by the reaction of the free acid of Oxaprozin with primary, secondary or tertiary amines selected from the group consisting of alkylphenylamine, ammonia, 2-aminoethanol, aminopyrimidine, aminopyridine, arginine, benethamine, benzathine, betaine, caffeine, choline, deanol, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, glycinol, hydrabamine, imidazol, isopropylamine, meglumine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, procaine, purine, pyrrolidine, theobromine, thiamine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine and spermidine.
3. The composition according to claim 1, wherein the salt is the 2-aminoethanol salt of Oxaprozin.
4. The composition according to any one of the preceding claims formulated as an emulsion.
5. The composition according to claim 4, wherein the emulsion is an oil-in-water emulsion.
6. The composition according to claim 5, wherein the emulsion contains a non-ionic emulsifiers.
7. The composition according to claim 4, wherein the vehicle comprises from 30% to 80% by weight of a hydrophilic phase comprising between 80 and 95% by weight of water, a thickener and optionally a hydrophilic solvent; and from 20 % to 70 % by weight of a hydrophobic phase comprising a fatty component, an non-ionic emulsifier or a mixture of non-ionic emulsifiers, optionally one or more oily components, and optionally one or more lipophilic solvents.
8. A salt between 2-aminoethanol and Oxaprozin.

38633PC01

9. Use of a dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 7 for the preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory dermatological disease in a subject.
10. The use according to claim 9, wherein the inflammatory dermatological disease is selected from the group consisting of adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, infantile eczema, lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.
11. The use according to claim 9, wherein the inflammatory dermatological disease is selected from the group consisting of atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, childhood eczema, adult eczema, hand and foot dermatitis, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and overtreatment dermatitis.
12. The use according to claim 9, wherein the inflammatory dermatological disease is psoriasis.
13. Use of the dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 9 for the preparation of a medicament for the treatment of pruritus in skin of a subject.

PATENT COOPERATION TREATY

18 JULI 2007

HES/COVFrom the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

PLOUGHMANN, VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
DANEMARKNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

16.07.2007

Applicant's or agent's file reference
38633PC01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK2006/000181International filing date (day/month/year)
30.03.2006Priority date (day/month/year)
30.03.2005Applicant
Astion Development A/S

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ladurner, Yvan

Tel. +49 89 2399-7913



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 38633PC01		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/DK2006/000181		International filing date (day/month/year) 30.03.2006	Priority date (day/month/year) 30.03.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/421				
Applicant Astion Development A/S				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>3</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 2007-01-30		Date of completion of this report 16.07.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Nyeki, Agnes Telephone No. +49 89 2399-2518		



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/DK2006/000181

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-52 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 received on 30.01.2007 with letter of 30.01.2007

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/DK2006/000181

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 14-18 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-18 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2006/000181

Re Item III.

1. Claims 14-18 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy considered to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V.

2. Reference is made to the following documents cited in the international search report; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: US 2003/082226 A1 (SAMOUR CARLOS M ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01)
- D2: US-A-6 030 643 (ADAMS ET AL) 29 February 2000 (2000-02-29)
- D3: US-A-4 465 838 (MUGHAL ET AL) 14 August 1984 (1984-08-14) cited in the application
- D4: EP-A-0 270 316 (PFIZER INC) 8 June 1988 (1988-06-08)
- D5: WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA;) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application

Amendments / Additional Subject-Matter (Article 34(2)(b) PCT)

3. The amended claims that were received on 30.01.2007 comply with the requirements of Article 34(2)(b) PCT. In this regard, these amendments do not introduce additional subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.

Novelty (Article 33(1) and 33(2) PCT)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/DK2006/000181

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>2, 3, 5-8, 10-13, 15-18</u>
	No: Claims	<u>1, 4, 9, 14</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>11-13, 16-18</u>
	No: Claims	<u>1-10, 14, 15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13 (for Claims 14-18 see Item III)</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2006/000181

4. The present application does not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of Claims 1, 4, 9 and 14 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
5. Prior art document D1 discloses topical compositions containing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as oxaprozin. According to the invention of D1 the NSAID is administered in the form of its neutral salt and the topical composition comprises from 0.1 to 10 weight% of the NSAID and a vehicle (see Claim 7). The compositions can be used in the treatment of cutaneous disorders or disruptions characterized by skin inflammation and/or hyperproliferative activity in the epidermis.
The subject-matter of Claims 1, 4, 9 and 14 is therefore anticipated by the previous use of NSAIDs, such as oxaprozin in the treatment of skin inflammation disclosed directly in D1.
6. However, the prior art fails to disclose any specific salt of oxaprozin (amine salt, 2-aminoethanol salt) and to define any specific skin inflammation disease or condition.
Therefore the subject-matter of Claims 2, 3, 5-8, 10-13 and 15-18 can be considered new in the sense of Article 33(2) PCT.

Inventive step (Article 33(1) in the sense of Article 33(3) PCT)

7. Even if the novelty objection can be overcome it appears unlikely that an inventive step could be acknowledged for the subject-matter of Claims 1-10, 14 and 15.
8. Prior art document D4 is regarded as the closest prior art with respect to the subject-matter of independent Claims 1, 9 and 14. Document D4 discloses topical acne compositions comprising 1-25% w/w of a NSAID, such as ibuprofen or oxaprozin. Examples 1-5 of D4 disclose gels and oil-in-water emulsions comprising various NSAIDs. The way of preparation according to Example 1 includes the addition of triethanolamine to neutralise the dispersion of ibuprofen. As a result the dermatological composition comprises the water-soluble triethanolamine salt of ibuprofen.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2006/000181

9. Compared to D4 the distinguishing feature in Claims 1, 9 and 14 of the present application is the use of oxaprozin instead of ibuprofen. D4 refers to a list of NSAIDs including oxaprozin and moreover directly discloses an oil-in-water emulsion comprising oxaprozin and being effective for the topical treatment of acne. The present application fails to provide any evidence about a technical effect associated with the composition comprising the water-soluble salt of oxaprozin. Therefore it seems to be obvious to the person skilled in the art to prepare an emulsion using oxaprozin, instead of ibuprofen, and an organic amine, such as ethanolamine following Example 1 of D4 and use this composition for the topical treatment of skin inflammatory diseases. Consequently, the inventive step of Claims 1-6, 9, 10, 14 and 15 cannot be acknowledged.
10. The subject-matter of Claim 7 defines the composition of the oil-in-water emulsion of a water-soluble salt of oxaprozin. There is presently no evidence that this definition is inventive, it appears rather to be a routine procedure.
11. Document D1 discloses topical compositions containing NSAIDs in salt form. Examples of NSAID include oxaprozin and the salt of NSAID can be among others sodium, potassium, ammonium and organic amine salt, such as ethylamine, diethylamine, ethanolamine and diethanolamine. In view of D1, the preparation of the 2-aminoethanol salt of oxaprozin does not require an inventive skill. Moreover the present application fails to show any surprising technical effect linked to the use of the 2-aminoethanol salt. Therefore the subject-matter of Claim 8 fails to involve an inventive step.
12. The subject-matter of Claims 9, 10, 14 and 15 does not involve an inventive step since the technical problem is not disclosed to be solved for the whole scope of these claims. The present application gives evidence only for the treatment of contact and atopic dermatitis, insect bite inflammation, plaque psoriasis with a topical composition comprising the 2-aminoethanol salt of oxaprozin.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2006/000181

13. The subject-matter of Claims 11-13 and 16-18 appears to involve an inventive step. Compared to D4 the distinguishing feature in Claims 11-13 and 16-18 of the present application is the use of a dermatological composition comprising oxaprozin for the treatment of skin inflammatory condition which are associated with allergic and other hypersensitivity reactions. The technical problem to be solved therefore is how to provide an effective treatment of skin inflammatory diseases associated with allergic and hypersensitivity disorders. The present application provides an evidence about the activity of oxaprozin to inhibit protein tyrosine kinase Syk, which enzyme is known to be a key mediator of immunoreceptor signalling in a host of inflammatory cells including B cells, mast cells, macrophages and neutrophils. These immunoreceptors are important in allergic diseases and thus the inhibition of Syk by oxaprozin could be relevant in the alleviation of allergic reactions of the skin and in the treatment of skin inflammations related to such allergic reactions. The solution to the technical problem proposed in Claims 11-13 and 16-18 appears to be inventive, since it has not been anticipated nor suggested by the prior art available. It is not obvious to the person skilled in the art to use oxaprozin not only in the treatment of a skin inflammation condition, such as acne known from D4, but also in the treatment of allergic and hypersensitivity reactions of the skin associated with the inflammation.

Industrial Applicability (Article 33(1) in the sense of Article 33(4) PCT)

14. For the assessment of the present Claims 9-18 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2006/000181

Re Item VIII.

Clarity, Conciseness, Support (Article 6 PCT) and Sufficiency of Disclosure (Article 5 PCT)

15. Present application contains two independent product claims (Claims 1 and 8) and four independent use or method claims (Claims 9, 13, 14 and 18). For the sake of the clarity and conciseness of the application the number of independent claims should be restricted to a single claim in each category.
16. Present Claims 9-18 relate to a very large number of dermatological diseases. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT has been found only for contact and atopic dermatitis, insect bite inflammation and plaque psoriasis. The claimed subject-matter should be restricted to the treatment of skin diseases supported and disclosed in the description part of the present application.

38633PC01

Claims in response to Written Opinion 30 January 2007

1. A dermatological composition formulated for application to skin for local treatment of a site of skin inflammation, the composition comprises:
 - i) Oxaprozin provided in a form of a water-soluble salt; and
 - ii) a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable ingredient(s) or carrier(s), and wherein the water-soluble salt of Oxaprozin is in an amount between 0.5% and 10% by weight of the composition.
2. The composition according to claim 1, wherein the water-soluble salt is an amine salt formed by the reaction of the free acid of Oxaprozin with primary, secondary or tertiary amines selected from the group consisting of alkylphenylamine, ammonia, 2-aminoethanol, aminopyrimidine, aminopyridine, arginine, benethamine, benzathine, betaine, caffeine, choline, deanol, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, glycinol, hydrabamine, imidazol, isopropylamine, meglumine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, procaine, purine, pyrrolidine, theobromine, thiamine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine and spermidine.
3. The composition according to claim 1, wherein the salt is the 2-aminoethanol salt of Oxaprozin.
4. The composition according to any one of the preceding claims formulated as an emulsion.
5. The composition according to claim 4, wherein the emulsion is an oil-in-water emulsion.
6. The composition according to claim 5, wherein the emulsion contains a non-ionic emulsifiers.
7. The composition according to claim 4, wherein the vehicle comprises from 30% to 80% by weight of a hydrophilic phase comprising between 80 and 95% by weight of water, a thickener and optionally a hydrophilic solvent; and from 20 % to 70 % by weight of a hydrophobic phase comprising a fatty component, an non-ionic emulsifier or a mixture of non-ionic emulsifiers, optionally one or more oily components, and optionally one or more lipophilic solvents.
8. A salt between 2-aminoethanol and Oxaprozin.

38633PC01

9. Use of a dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 7 for the preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory dermatological disease in a subject.
10. The use according to claim 9, wherein the inflammatory dermatological disease is selected from the group consisting of adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, infantile eczema, lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.
11. The use according to claim 9, wherein the inflammatory dermatological disease is selected from the group consisting of atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, child hood eczema, adult eczema, hand and foot dermatitis, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and overtreatment dermatitis.
12. The use according to claim 9, wherein the wherein the inflammatory dermatological disease is psoriasis.
13. Use of the dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 9 for the preparation of a medicament for the treatment of pruritus in skin of a subject.

38633PC01

14. A method for the treatment of an inflammatory dermatological disease in a subject, comprising administering a dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 7.
15. The method according to claim 14, wherein the inflammatory dermatological disease is selected from the group consisting of adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, infantile eczema, lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.
16. The method according to claim 14, wherein the inflammatory dermatological disease is selected from the group consisting of atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, childhood eczema, adult eczema, hand and foot dermatitis, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and overtreatment dermatitis.
17. The method according to claim 14, wherein the inflammatory dermatological disease is psoriasis.
18. A method for treating pruritus, comprising administering a dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/000181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/421 A61K31/426 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/04
A61P17/06 A61P17/08 A61P17/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/082226 A1 (SAMOUR CARLOS M ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01) abstract page 3, paragraph 69 - page 4, paragraph 71	1-58
X	US 6 030 643 A (ADAMS ET AL) 29 February 2000 (2000-02-29) abstract claim 1	1-20
X	US 4 465 838 A (MUGHAL ET AL) 14 August 1984 (1984-08-14) cited in the application abstract claims 1,2 example 3	1-20
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2006

Date of mailing of the international search report

08/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nyeki, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2006/000181

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 270 316 A (PFIZER INC) 8 June 1988 (1988-06-08) claims 1,2,8; examples 3,5 -----	1-58
X	WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA;) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application abstract; claims 1,3 -----	1-58
X	BROWN K ET AL: "Diaryloxazole and diarylthiazolealkanoic acids: two novel series of non-steroidal anti-inflammatory agents." NATURE. 13 JUL 1968, vol. 219, no. 150, 13 July 1968 (1968-07-13), page 164, XP009065622 ISSN: 0028-0836 figure II; table 1 -----	1-20
X	GREEN A Y ET AL: "Wy 23205, a new non-steroidal anti-inflammatory agent." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY. AUG 1971, vol. 42, no. 4, August 1971 (1971-08), pages 638P-639P, XP009065608 ISSN: 0007-1188 page 639, lines 1-4 -----	1-20
X	US 3 578 671 A (KEVAN BROWN) 11 May 1971 (1971-05-11) cited in the application abstract examples 1-5,8-11 column 6, lines 60-63,69-72 column 7, lines 1-9,12,13 claims 1-12 -----	1-20
X	US 5 380 738 A (NORMAN ET AL) 10 January 1995 (1995-01-10) cited in the application abstract claims 1,6,18,19 -----	1-20
X	US 4 659 728 A (LEWIS ET AL) 21 April 1987 (1987-04-21) cited in the application abstract claim 3 -----	1-20
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/000181

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 090 834 A (TALLEY ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) cited in the application abstract column 2; figure I column 3, lines 32-36 column 6, lines 19-28, 31, 32 column 12, lines 29, 30, 35, 36, 41, 42 column 18, lines 3, 4, 13, 14, 36, 37, 40, 41, 44, 45 examples 16-19, 36-41, 43, 66	1-58
X	US 3 506 679 A (JOHN F. CAVALLA ET AL) 14 April 1970 (1970-04-14) cited in the application abstract example 2 claims 1, 3	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2006/000181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003082226	A1	01-05-2003	NONE
US 6030643	A	29-02-2000	NONE
US 4465838	A	14-08-1984	AU 544975 B2 27-06-1985 AU 8237882 A 04-11-1982 CA 1169867 A1 26-06-1984 CS 236674 B2 15-05-1985 DD 202017 A5 24-08-1983 DE 3264400 D1 01-08-1985 DK 183582 A 29-10-1982 EP 0063884 A1 03-11-1982 ES 8307230 A1 16-10-1983 FI 821324 A 29-10-1982 GR 75913 A1 02-08-1984 HU 185276 B 28-12-1984 IE 52909 B1 13-04-1988 IL 65443 A 30-04-1985 JP 1634863 C 20-01-1992 JP 2061466 B 20-12-1990 JP 57181072 A 08-11-1982 KR 8800871 B1 28-05-1988 MY 59987 A 31-12-1987 NZ 200247 A 19-10-1984 PH 18053 A 18-03-1985 PL 236145 A1 06-12-1982 PT 74794 A 01-05-1982 US 4532253 A 30-07-1985 ZA 8202355 A 30-11-1983 ZW 7482 A1 09-11-1983
EP 0270316	A	08-06-1988	AU 583754 B2 04-05-1989 AU 8206187 A 09-06-1988 DK 634787 A 05-06-1988 IE 873289 L 04-06-1988 JP 63145238 A 17-06-1988 NO 875045 A 06-06-1988 NZ 222797 A 26-10-1990 PT 86253 A 01-01-1988 ZA 8709082 A 26-07-1989
WO 02074290	A	26-09-2002	AU 2002237489 A1 03-10-2002 CA 2440687 A1 26-09-2002 EP 1414429 A2 06-05-2004 US 2003039704 A1 27-02-2003
US 3578671	A	11-05-1971	NONE
US 5380738	A	10-01-1995	AT 221054 T 15-08-2002 AU 6949594 A 20-12-1994 CA 2161769 A1 08-12-1994 DE 69431056 D1 29-08-2002 DE 69431056 T2 16-01-2003 DK 699192 T3 04-11-2002 EP 0699192 A1 06-03-1996 ES 2180580 T3 16-02-2003 JP 8510736 T 12-11-1996 PT 699192 T 31-12-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2006/000181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5380738	A	WO 9427980 A1 US 5719163 A	08-12-1994 17-02-1998
US 4659728	A	21-04-1987	NONE
US 6090834	A	18-07-2000	NONE
US 3506679	A	14-04-1970	IE 32084 B1 04-04-1973

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/DK2006/000181

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

PLOUGHMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
DANEMARK

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2006 (02.06.2006)	
Applicant's or agent's file reference 38633PC01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK2006/000181	International filing date (day/month/year) 30 March 2006 (30.03.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 March 2005 (30.03.2005)
Applicant ASTION DEVELOPMENT A/S et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, **on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
30 March 2005 (30.03.2005)	PA 2005 00437	DK	28 April 2006 (28.04.2006)
30 March 2005 (30.03.2005)	PA 2005 00438	DK	28 April 2006 (28.04.2006)
27 June 2005 (27.06.2005)	PA 2005 00948	DK	28 April 2006 (28.04.2006)
27 June 2005 (27.06.2005)	PA 2005 00949	DK	28 April 2006 (28.04.2006)
27 June 2005 (27.06.2005)	60/694,774	US	23 May 2006 (23.05.2006)
28 June 2005 (28.06.2005)	60/695,040	US	23 May 2006 (23.05.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 71 30 Telephone No. +41 22 338 99 32

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/DK2006/000181

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

PLOUGHMANN & VINGTOFT A/S

Sundkrogsgade 9

Plougmann & Vingtoft

P.O. Box 831

DK-2100 Copenhagen Ø

DANEMARK

9 JUNI 2006

HES/COV

Date of mailing (day/month/year) 01 June 2006 (01.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 38633PC01 <i>Red</i>	International application No. PCT/DK2006/000181

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

ASTION DEVELOPMENT A/S (for all designated States except US)

WEIDER, Morten, Sloth (for US)

International filing date:

30 March 2006 (30.03.2006)

Priority date(s) claimed:

30 March 2005 (30.03.2005)

30 March 2005 (30.03.2005)

27 June 2005 (27.06.2005)

27 June 2005 (27.06.2005)

27 June 2005 (27.06.2005)

28 June 2005 (28.06.2005)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

13 April 2006 (13.04.2006)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nevers Althea
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 71 30
	Telephone No. +41 22 338 83 92

Form PCT/IB/301 (October 2005)

CVARHFLP

Continuation of Form 301

PCT/DK2006/000181

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year)

01 June 2006 (01.06.2006)

- time limits for entry into the national phase - **see updated important information (as of April 2002)**
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

INFORMATION ON ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the **"national phase" must be entered** before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with **other special requirements** applicable in certain Offices. It is the **applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The **applicable time limit** for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time**, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit)**, Office by Office, refer to the *PCT Gazette* ("Section IV" part published on a weekly basis), to the *PCT Newsletter* (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the *PCT Applicant's Guide* (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages of the site, including those of the *Gazette*, *Newsletter* and *Guide*, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for **filing a demand for international preliminary examination** is set out in the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before the date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau and if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 38633PC01

Box No. I TITLE OF INVENTION

DERMATOLOGICAL COMPOSITIONS AND SALTS FOR THE TREATMENT OF
DERMATOLOGICAL DISEASES

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ASTION DEVELOPMENT A/S
Fruebjergvej 3
DK-2100 Copenhagen Ø

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DK

State (that is, country) of residence:

DK

This person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☒ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WEIDNER, Morten Sloth
Kaningårdsvej 27
DK-2830 Virum

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is
marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DK

State (that is, country) of residence:

DK

This person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☒ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Plougmann & Vingtoft a/s
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen Ø
Denmark

Telephone No.

+45 33 63 93 00

Facsimile No.

+45 33 63 96 00

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office



Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. VI:

27 June 2005, PA 2005 00949, DK ✓
 27 June 2005, 60/694,774, US ✓
 28 June 2005, 60/695,040, US ✓

- (i) if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

The Receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of all earlier applications filed in Denmark

- (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

- (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).

3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 30 March 2005	PA 2005 00437 J	DK		
item (2) 30 March 2005	PA 2005 00438 J	DK		
item (3) 27 June 2005	PA 2005 00948 ✓	DK		

☒ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box. ✓

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☒ Other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) on paper, the following number of sheets:	1. ☒ fee calculation sheet	:
request (including declaration sheets) :	2. ☐ original separate power of attorney	:
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) :	3. ☐ original general power of attorney	:
claims :	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
abstract :	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
drawings :	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
Sub-total number of sheets : 67	7. ☐ translation of international application into (language):	:
sequence listing :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
tables related thereto :	9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	:
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	:
Total number of sheets : 67	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :	:
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :	:
(i) ☐ sequence listing	10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:
(ii) ☐ tables related thereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :	:
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :	:
(i) ☐ sequence listing	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :	:
(ii) ☐ tables related thereto	11. ☐ other (specify):	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listing:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Copenhagen, 30 March 2006
Plougmann & Vingtoft a/sHES
Henrik Skødt

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 October 2006 (05.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/102900 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/421 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)
 A61K 31/426 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
 A61P 17/00 (2006.01) A61P 17/08 (2006.01)
 A61P 17/02 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)

(74) Agent: PLOUGHMANN & VINGTOFT A/S; Sundkrogsgade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

(21) International Application Number:

PCT/DK2006/000181

(22) International Filing Date: 30 March 2006 (30.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Priority Data:

PA 2005 00437	30 March 2005 (30.03.2005)	DK
PA 2005 00438	30 March 2005 (30.03.2005)	DK
PA 2005 00948	27 June 2005 (27.06.2005)	DK
PA 2005 00949	27 June 2005 (27.06.2005)	DK
60/694,774	27 June 2005 (27.06.2005)	US
60/695,040	28 June 2005 (28.06.2005)	US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-TION DEVELOPMENT A/S [DK/DK]; Fruebjergvej 3, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

Published:

— with international search report

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): WEIDER, Morten, Sloth [DK/DK]; Kaningårdsvej 27, DK-2830 Virum (DK).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DERMATOLOGICAL COMPOSITIONS AND SALTS FOR THE TREATMENT OF DERMATOLOGICAL DISEASES

(57) Abstract: The invention relates to dermatological compositions of Oxaprozin or a closely related compound suitable adapted for the treatment of a dermatological disease, where at least two of the enzymes selected from protein tyrosine kinase Syk, protein tyrosine kinase ZAP-70 and phosphodiesterase IV play a role in mediating the dermatological disease. The invention also encompasses dermatological compositions for the treatment of pruritus.



WO 2006/102900 A1

DERMATOLOGICAL COMPOSITIONS AND SALTS FOR THE TREATMENT OF DERMATOLOGICAL DISEASES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmacology and to the pharmaceutical formulation of
5 dermatological compositions suitable for topical application of Oxaprozin or a closely related compound in the treatment of dermatological diseases, particularly eczema.

BACKGROUND OF THE INVENTION

It has now been discovered that Oxaprozin, which hitherto has been recognised as a
10 nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), effectively inhibits the enzymes protein tyrosine kinase Syk, protein tyrosine kinase ZAP-70 and phosphodiesterase IV (PDE-IV) in pharmacologically relevant doses and effectively reduces the symptoms and inflammation in an animal model of contact dermatitis.

15 It is generally acknowledged that the term "nonsteroidal anti-inflammatory drugs" is used to describe compounds with a molecular formula based on a substituted phenol or benzene ring and which pharmacologic actions principally are related to the inhibition of the enzyme cyclooxygenase-1 (Cox-1) and to some extent also to the inhibition of cyclooxygenase-2 (Cox-2) (see Greaves MW. *Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases. J Am Acad Dermatol* 1987
20 *April;16(4):751-64*). Whereas Cox-1 derived prostaglandins are not produced in skin, the Cox-2 enzyme produces prostaglandins at sites of inflammation for which reason the goal of pharmacologic anti-inflammatory therapy in the past has been to inhibit Cox-2 derived prostaglandins.

25

However, as discovered by the present inventor, Oxaprozin has a quite different pharmacodynamic and safe profile in comparison to other known NSAIDs.

The enzymatic activities of each of the enzymes protein tyrosine kinase Syk, protein
30 tyrosine kinase ZAP-70 and phosphodiesterase IV (PDE-IV) are crucial steps in the inflammatory process and operate at a much higher hierarchic levels than the cyclooxygenase pathway. Therefore, Oxaprozin interferes with multiple crucial pathways in the inflammatory cascade, which renders this drug much more promising as an anti-inflammatory candidate, in particular with respect to the treatment of inflammatory
35 dermatological diseases, such as eczemas, than previously expected.

Protein tyrosine kinases Syk and ZAP-70 are a class of enzymes that catalyze the transfer of a phosphate group from ATP to a tyrosine residue located on a protein substrate. They mediate the earliest detectable signalling response of the inflammation process upon activation of mast cells, T cells and B cells leading to multiple cascades of pro-

5 inflammatory reactions. Protein tyrosine kinase Syk is involved in the cellular responses to degranulation, lipid mediator synthesis and cytokine production in inflammatory cells and it is expected that protein tyrosine kinase Syk takes part in allergic or inflammatory reactions through controlling the functions of mast cell, basophils, and eosinophils. The protein tyrosine kinase ZAP-70 is required for T-cell development and T-cell antigen receptor
10 function.

The PDE-IV enzymes belong to the family of phosphodiesterases (PDE's) which are responsible for the hydrolysis of intracellular cyclic adenosine and guanosine monophosphate (cAMP and cGMP, respectively). The type IV phosphodiesterase is a cAMP-
15 specific enzyme localized in airway smooth muscle cells as well as in immune and inflammatory cells. The type IV enzyme is a key enzyme in the hydrolysis of cAMP in mast cells, basophils, eosinophils, monocytes and lymphocytes.

Furthermore, in addition to the enzyme systems recognised by the present inventor,
20 Oxaprozol inhibits both anandamide hydrolase (a fatty acid amide hydrolase) in neurons and NF-kappaB activation in inflammatory cells. Oxaprozol also induces apoptosis of activated monocytes in a dose-dependent manner (*Dallegri, Franco. A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozol. (Expert Opin Pharmacother 2005 May;6(5):777-85).*

25 Obviously, the present inventor has recognised the very great pharmacological potential of Oxaprozol, at least with respect to treating dermatological diseases, in that this single compound is able to modify several of the crucial and principal pathways of the immunological response *in vivo*, which usually requires the administration of several
30 compounds to obtain the same effect.

While Oxaprozol and NSAIDs have been used for a long time in the treatment of systemic inflammatory diseases, like osteoarthritis and rheumatoid arthritis, the utility of Oxaprozol in the treatment of inflammatory dermatological diseases, such as eczemas, have not been
35 emphasized or demonstrated before.

Some NSAIDs have been suggested and developed for the treatment of specific dermatological diseases. To be mentioned is acetylsalicylic acid, indomethacin and parfenac (marketed as bufexamac®) that have been used in the treatment of

dermatological diseases for a long time. Acetylsalicylic acid has been used in the treatment of pruritus in atopic eczema; indomethacin has been used in the treatment of sunburned skin; and parfenac has been used in the treatment of eczema, dermatitis and perianal pruritus (*Greaves MW. Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases, J Am Acad Dermatol 1987 April;16(4):751-64*).

Salicylic acid has been used in the treatment of psoriasis (*Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. Clin Exp Dermatol 1986 May;11(3):260-2*) and in the treatment of pruritus (*Thomsen JS, Simonsen L, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J. The effect of topically applied salicylic compounds on serotonin-induced scratching behaviour in hairless rats. Exp Dermatol 2002 August;11(4):370-5*).

Topically applied indomethacin has been shown to respond in an animal model of contact dermatitis (*Lowe NJ, Virgadamo F, Stoughton RB. Anti-inflammatory properties of a prostaglandin antagonist, a corticosteroid and indomethacin in experimental contact dermatitis. Br J Dermatol 1977 April;96(4):433-8*) and topical treatment with flubiprofen reduces human skin inflammation (*Black AK, Hensby CN, Greaves MW. The effect of topical flurbiprofen on human skin inflammation [proceedings]. Br J Clin Pharmacol 1980 January;9(1):125P*).

However, some NSAIDs have failed to show any clear ability to treat the inflammation of certain skin diseases. For example, one study demonstrates that topically applied indomethacin has poor effect in relieving the erythema and oedema in moderate to severe inflammation following treatment with cryotherapy. In comparison, the topical application of the steroid, clobetasol propionate, proved to have effect (*Humphreys F, Spiro J. The effects of topical indomethacin and clobetasol propionate on post-cryotherapy inflammation. Br J Dermatol 1995 May;132(5):762-5*). Green and Shuster demonstrate that topical 1% indomethacin had no effect on chronic stable plaque psoriasis in human studies (*Green CA, Shuster S. Lack of effect of topical indomethacin on psoriasis. Br J Clin Pharmacol 1987 September;24(3):381-4*).

Unfortunately, the topical use of various NSAIDs is associated with significant cutaneous side effects. For example, Bufenamac is marketed for the treatment of pruritus and contact allergy, but the compound itself is reported to cause contact allergy. Furthermore, it is reported that aspirin and indometacin may induce urticarial reactions, whereas piroxicam can lead to phototoxic or photo allergic dermatitis. Ketoprofen and Bufenamac are recognised as major contact allergens (*Gebhardt M and Wollina U. Cutaneous side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in Z Rheumatol 1995 November;54(6):405-12*). Diclofenac is another NSAID that is associated with cutaneous

side-effects when applied topically in that irritant-type contact dermatitis may develop
(Rivers JK and McLean DI. *An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol* 1997 October;133(10):1239-42).

5

Thus, the findings of the present inventor are quite surprising because unlike other used NSAIDs, Oxaprozin is found very effective and safe in treating dermatological diseases. In considering the present invention and the treatment of inflamed tissue of the skin, Oxaprozin should no longer be regarded as a typical NSAID, because its principal
10 pharmaco-dynamic properties relevant to inflamed skin do not include cyclooxygenase (Cox-1/Cox-2) inhibition. In fact, Oxaprozin is one of the NSAIDs with poorest Cox-2 inhibitory activity and selectivity for Cox-2 inhibition (Kawai S. *Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastrointestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs. A clinical consideration. In Inflamm. Res. Supplement 2 (1998) S102-S106*). Thus,
15 the present inventor believes that Oxaprozin does not belong to the group of Cox-2 inhibitors.

According to the new findings there is a need for safe and effective topical application of Oxaprozin in the managing of dermatological diseases. However, Oxaprozin itself has a
20 poor solubility in water. Accordingly, there remains a need for providing Oxaprozin-containing dermatological compositions that exhibit sufficient penetration within the outermost layer of the skin (epidermis) so as to achieve sufficient delivery of Oxaprozin within the skin for optimal local treatment of a dermatological disease.

25 A number of patent applications refer to dermatological compositions of NSAIDs, but none of these citations have recognised the problem with topical administration of Oxaprozin or have provided any solution to that problem.

US2005014729A1 and WO05009342A2 (Pharmacia Corporation) describe in general terms
30 topical compositions of cyclooxygenase-2 inhibitors. According to US2005014729A1 and WO05009342A2, the Cox-2 inhibitor may optionally be provided in the form of pharmaceutically acceptable salt. Although, the applications mention Oxaprozin as an example of a Cox-2 inhibitor, the applications fail to explicitly disclose and teach dermatological compositions comprising Oxaprozin. Furthermore, the present inventor is of
35 the opinion that Oxaprozin is in fact not a Cox-2 inhibitor.

The main object of WO05027977A2 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) relates to dermatological gel formulations of Diclofenac that is essentially free of hyaluronic acid having a molecular weight of between 150,000 and 750,000 Daltons for the purpose of

treating actinic keratosis. It is suggested to apply other NSAIDs including Oxaprozin in the gel compositions.

Several other citations relate to dermatological compositions of NSAIDs, but they all fail to
 5 emphasise applying the NSAID in the salt form:

JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC) relates to dermatological compositions (cream
 formulations) intended for the treatment of dry skin by topically administering an NSAID,
 preferably bufexamac, indomethacin, ibuprofen or tenoxicam, together with 10-20% of a
 10 water-retaining agent.

WO0059475A1 (Lipocine) relates to dermatological compositions comprising an ionisable
 NSAID and a carrier comprising a compound capable of ionising the NSAID (2-
 aminoethanol is suggested), a surfactant and a triglyceride.

15 WO02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) relates to topically administrable
 compositions of NSAID 's (specifically piroxicam, tenoxicam, tolmetin, diclofenac and
 ketorolac) in combination with a secondary therapeutic agent, such as an antibiotic,
 antibacterial, antiviral, anaesthetic, analgesic, antiallergic, corticosteroid, retinoid, anti-
 20 histamine, immunosuppressant and antiproliferative medications, and mixtures thereof.

US2005232957A1 (Katz K) relates to dermatological compositions for the treatment of dry
 skin by administering specific or non-specific cox inhibitors.

25 Ophthalmic formulations have also been suggested (WO9531968 and WO0205815).

Moreover, a number of patent applications relate to dermatological compositions of
 Oxaprozin in combination with other therapeutically active agents, such as opiates
 (WO9709973), salicylic acid (US 5804572), farnesol (WO0062743), antiviral agent
 30 (WO0069255 and WO04056349), xanthines (WO0069406), ferrulic acid, caffeic acid, or
 tannic acid (WO02069963), selective cox-2 inhibitor such as celecoxib (WO02096435),
 anti-viral agents (WO03059347), antibiotics (WO03061704), retinol (WO03105806), indole
 (EP1424325), EP-3 antagonists (EP1426059), capsaicin (WO04056305) and lactam
 (WO04093796).

35

Water-free dermatological compositions of Oxaprozin are suggested in WO9810742, while
 the invention of US20030157138 relates to dermatological compositions designed in a
 manner ensuring liquefying of the composition upon application to the skin by

incorporating in the dermatological composition 1-25 percent of a solidifying agent and 75-99 percent of a hydrophobic solvent.

The present inventor has also found that a particular salt of Oxaprozin, namely the
5 monoethanolamine salt, provides excellent properties when applied in a dermatological
formulation. Notably, none of the above mentioned patents or patent applications
emphasise the use of such a salt in dermatological compositions. Salts of Oxaprozin have
earlier been described in generally terms in US2005014729A1 and WO05009342A2
(Pharmacia Corporation). The patent application WO 9744022 relates to potassium,
10 sodium or Tris salts of Oxaprozin for use in orally administrable compositions and US
4,465,838 relates to Oxaprozin calcium salt for use in oral administration.

Monoethanolamine is a biological amine chemically designated as 2-aminoethanol
(olamine). The amine is the natural base of certain phospholipids present in the
15 mammalian cell membrane and is used for various industrial purposes.

Thus, the present invention provides dermatological compositions that are effective and
safe in the treatment of dermatological diseases. This is quite surprising because many
attempts have been made over time to apply NSAIDs in the treatment of dermatological
20 diseases, but the success has been limited so far because of too low effect and significant
skin irritation.

SUMMARY OF THE INVENTION

Surprisingly, the present inventor has found that Oxaprozin, unlike other NSAIDs possess
25 a strong therapeutic potential in the management of dermatological diseases, where the
inhibition of at least one of the enzymes Protein tyrosine kinase Syk; Protein tyrosine
kinase ZAP-70; and phosphodiesterase IV (PDE-IV) in the skin will lead to alleviation,
suppression or removal of the inflammation of a dermatological disease. Such
dermatological diseases are in particular thought to include various forms of eczemas, such
30 as contact dermatitis, atopic dermatitis and hand eczema. Furthermore, such inhibition will
also remove, alleviate or reduce the predominant symptom of these diseases, namely
pruritus, and other symptoms such as erythema and oedema.

Experimental data shown herein clearly verify the significant immediate and complete
35 alleviation of the characteristic symptoms of inflammation associated with various forms of
eczemas (See examples 2 (irritant contact dermatitis and atopic dermatitis), 3 (insect bite
inflammation), 4 (psoriasis) and 5 (oxazolone induced contact dermatitis in mice). The

human data shown herein clearly demonstrates the significant immediate and complete alleviation of pruritus in patients suffering from contact dermatitis, atopic dermatitis and psoriasis. Furthermore, erythema and scaling of the skin were also improved during the first 1-2 weeks of treatment indicating a therapeutic effect on the underlying disease
5 causing the pruritus. Oxaprozin displayed, at clinically relevant doses, a strong inhibiting effect at least comparable to that achieved with the strong steroid betamethasone-17-valerate.

The present inventor puts forward the hypothesis that the convincing effect observed with
10 Oxaprozin is associated with the excellent pharmacological properties of Oxaprozin, namely the inhibition, in micro molar concentrations of one or more of the enzymes; Protein tyrosine kinases Syk, Protein tyrosine kinases ZAP-70 and PDE-IV enzyme. Such micro molar concentrations of Oxaprozin are expected to be present in skin cells following topical administration but pharmacologically active doses are also expected to be present
15 following systemic administration.

Contrary to existing therapeutic agents used for treating inflammatory dermatological diseases, such as eczemas, the treatments according to the present invention have the advantage of not being likely to be associated with any serious side effects, as Oxaprozin
20 has been shown to be safe and well tolerated by the organism in pharmacologically relevant doses. For example, Oxaprozin (in the form of its monoethanolamine salt) does not produce any cutaneous side-effects in the form of sensitization, phototoxic reaction, or acute dermal irritation. Furthermore, a dermatological formulation of this invention showed good cutaneous tolerance even when applied consecutively in a concentration of 5% for 28
25 days.

Unfortunately, the physico-chemical properties of Oxaprozin render this molecule difficult to formulate satisfactorily in dermatological compositions intended for local treatment of the skin. A high concentration must be achieved on the surface of the skin to obtain
30 sufficient amounts penetrating into the relevant layers of the skin including the epidermis and dermis. The primary reason for this difficulty derives from the poor solubility of Oxaprozin in both the water phase and the lipid phase of a dermatological composition. The problem with poor solubility may be solved by improving the solubility of Oxaprozin by adding various solubilisers, such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol or diethylene glycol
35 monoethyl ether to the dermatological composition. Unfortunately such solubilisers are skin irritants that may aggravate the condition and often add unwanted properties to the compositions itself, e.g. reduced tolerability of the composition.

Furthermore, the compound itself may cause tolerability problems to skin because of its low pH value.

The present inventor has surprisingly found that the problem with Oxaprozin and closely
5 related compounds is solved, at least in part, by providing the Oxaprozin or the closely
related compound in the form of a water soluble salt. Such compositions provide sufficient
amounts of the Oxaprozin to the diseased skin because the composition can contain even
high concentrations of Oxaprozin without producing saturated solutions of Oxaprozin and
introducing the risk of crystal growth of Oxaprozin. Furthermore, salts are obtained that
10 are physiologically compatible with respect to the desired pH properties in skin, because
the salts have a pH value corresponding to the basic group of Oxaprozin. In addition, it is
surprisingly found that although the dissociated form of Oxaprozin will have poor affinity
for penetrating the upper layer of the skin, stratum corneum, because it is in ionised form,
it is found that the dissociated form of Oxaprozin will revert back to the non-ionised parent
15 form when applied to skin which normally has a low pH value. The parent form will have a
better affinity for stratum corneum. Thus, sufficient dermal uptake of Oxaprozin is
achieved even after topical application of dissociated Oxaprozin.

Accordingly, a first aspect of the Invention relates to a dermatological composition
20 comprising Oxaprozin or a closely related compound in the form of a water-soluble salt,
such as a salt having a solubility in water at 25°C of a least 5mg/ml, such as at least
10mg/ml, such as at least 20, 25, 30, 50 mg/ml; and a vehicle comprising one or more
dermatologically acceptable ingredient(s) or carrier(s).

25 Advantageous, such compositions are physical and chemical stable; they do not cause
tolerability problems in skin, such as erythema and open sores, and they effectively treats
inflammatory dermatological diseases, in particularly eczemas.

The present inventor has also recognised that 2-aminoethanol is a very interesting counter
30 ion to Oxaprozin, because of its balanced hydrophilic and lipophilic nature that will have
high affinity for the stratum corneum meaning that this particular compound is easily
removed from the upper layer of the skin through diffusion of stratum corneum. On the
contrary, more hydrophilic counter ions tend to accumulate on the surface of the skin
because they cannot easily penetrate stratum corneum, which will result in poorer diffusion
35 of Oxaprozin in cases where the counter ion is of hydrophilic nature. Such counter ions are
thought to encompass K^+ , Na^+ , Ca^{2+} and TRIS, which have been selected for oral fast
releasing compositions. Thus, the inventor has provided a salt with good physicochemical
properties and which has good the skin permeability.

Therefore, the present inventor has found that the monoethanolamine salt of Oxaprozin or closely related derivatives has excellent properties, at least with respect to topical application of Oxaprozin and with respect to tolerability.

5

Thus, a second aspect the invention relates to the 2-aminoethanol salt of Oxaprozin or a closely related compound, where the 2-aminoethanol cation is associated with an Oxaprozin anion.

- 10 In still further aspects, the invention relates to the use of the dermatological composition of the invention for the preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory dermatological disease, in particularly eczemas.

Therefore, the invention also relates to a method for treating an inflammatory

- 15 dermatological disease, in particularly eczemas, comprising administering a dermatological composition of the invention to a subject in need thereof.

In the various aspects of the invention, the treatment or prevention of an inflammatory dermatological disease encompasses:

- 20 ▪ the treatment of eczemas;
- the treatment of hypersensitivity reactions in skin;
 - the treatment of type-IV allergies in skin;
 - the treatment of type-I allergies in skin;
 - the treatment or prevention of contact dermatitis;
- 25 ▪ the treatment or prevention of allergic contact dermatitis;
- the treatment or prevention of irritant contact dermatitis;
 - the treatment of atopic dermatitis;
 - the treatment of hand eczema; or
 - the alleviation, removal or prevention of one or more of the following symptoms of
- 30 the skin selected from the group consisting of pruritus; oedema; erythema; and scaling in a subject with inflammatory dermatological disease.

- Still other aspects relate to the use of the dermatological composition of the invention for the preparation of a medicament for the treatment of pruritus skin in general, or pruritus
- 35 associated with or caused by a dermatological disease mentioned herein, or pruritus

associated with or caused by systemic medications, pruritus associated with or caused by exposure to water or pruritus associated with or caused by a systemic disease.

Therefore, the invention also relates to a method for treating pruritus in skin in a subject in
5 need thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present inventor has recognised the need for dermatological formulations adapted for topical administration of Oxaprozin or a closely related compound, preferably to diseased
10 skin, such as particularly the skin of a subject having eczema. Importantly, such compositions ought to deliver sufficiently high local concentration of dissolved Oxaprozin to the dermis without the need of adding solubilisers to the dermatological composition.

Importantly, the dermatological compositions of this invention shall be suitable for being
15 applied to skin suffering from a dermatological disease, such as dermatological diseases associated with or caused by hypersensitivity reactions, type-I and type IV allergy reactions, e.g. eczemas.

Unlike previous dermatological compositions of Oxaprozin or other NSAIDs, the present
20 inventor has emphasised the requirement for providing Oxaprozin in the form of a water-soluble salt. Furthermore, the inventor has emphasised the need of applying water-based dermatological compositions, which may assist in obtaining the desired effect. For example, the dermatological composition itself (i.e. the vehicle) can modify stratum corneum so as to achieve the desired penetration rate or sufficient delivery of Oxaprozin or
25 the closely related compound to normal or diseased skin. Thus, the vehicle may alter the solubility and/or diffusivity of the Oxaprozin salt of the invention within the stratum corneum. In an optimal formulation, the delivery of Oxaprozin or a closely related compound will result in high local concentrations of Oxaprozin or the related compound in skin cells.

30 Therefore, the present invention provides in one aspect a dermatological formulation comprising i) Oxaprozin or a closely related compound in a form of a water-soluble salt and ii) a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable ingredient(s) or carrier(s).

35 The dermatological composition is intended to be topically applied to skin for the local treatment of the upper surfaces of the skin in a subject in need thereof. Thus, ophthalmic preparations and transdermal plasters are not necessarily the scope of the present

invention and may in some embodiments be regarded as excluded embodiments of the dermatological compositions mentioned herein.

The term "skin" is meant to include skin of the entire embody including the scalp, the forehead, the head, arms, legs, breast, perianal area and so forth. The term "skin" is also meant to include various layers of the skin, such as stratum corneum, epidermis and dermis.

The term "water-soluble" is meant to define Oxaprozin or a closely related compound modified in a manner resulting in much higher water-solubility than Oxaprozin, such as 5, 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400 and 500 times higher. The solubility of Oxaprozin in water at 25°C is about 1.7 mg/ml. Therefore, a water-soluble modification of Oxaprozin or a closely related compound is meant to denote a modification resulting in a solubility of the modified Oxaprozin in water at 25°C of at least 5, 10, 20, 25, 30 and 50 mg/ml, such as preferable 75, 100, 150, 200, 250 or even at least 300 mg/ml.

The term "vehicle" is meant to define a liquid, solid or semi-solid base made of dermatologically acceptable excipients or carriers, wherein the water-soluble form of Oxaprozin or the closely related compound is dissolved in or suspended in, preferably dissolved in.

The term "dermatologically acceptable," as used herein, means that the ingredient, carrier or vehicle so described are suitable for use in contact with human keratinous tissue, in particular with respect to application to eczematous skin without undue toxicity, incompatibility, instability, allergic response, and the like.

The phrase "local presence of the salt in skin" is meant to include topical administration of the salt to skin with the presumption that systemic uptake of the salt is limited or nil. Topical administration implies the intention that less than 50% by weight, such as less than 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% or 5% by weight of the topically administered salt may enter the blood stream or be recovered in urine and faeces. A method of local treatment of a site of skin inflammation or skin irritation in a subject comprises applying the composition to a skin surface of the subject, preferably at a locus overlying or adjacent to the site of inflammation and/or irritation, and leaving the composition in place for a time period effective to permit delivery of a local therapeutic amount of the active agent.

The term "diseased skin" is in the present context intended to mean skin suffering from a dermatological disease, such as particularly eczemas.

The inventor has found that it is a prerequisite requirement of dermatological compositions of the invention that Oxaprozin is applied in a water-soluble form in order to make it possible to achieve high dose levels in skin, at least when it is considered to also achieve good tolerability and low skin irritation.

5

Water-soluble modifications of Oxaprozin or a closely related compound may be obtained by several means, e.g.

- by micronising Oxaprozin or a closely related compound into particles in the micro range, e.g. where more than 80% of the particles has a particle diameter less than 30 μm or even lesser may be one means;
- by providing Oxaprozin or a closely related compound as a molecular dispersion, e.g. where Oxaprozin is dissolved in a suitable solvent and then added to silica with high surface area under the formation of dry powder;
- by formation of complexes, such as inclusion complexes with cyclodextrins; and
- by formation of water-soluble salts.

It has been found that water-soluble salts of Oxaprozin or a closely related compound may be applied by simple reaction of the free acid group of the Oxaprozin or the R chain of the closely related compound with suitable bases to form pharmaceutically acceptable salts, such as base addition salts. The type of salt would depend on the specific condition to be treated and the specific type of formulation. Therefore, a plethora of base addition salts may be applied.

Examples of inorganic base addition salts encompass Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn and Mn salts. Typically, organic bases for use in the preparation of a base addition salt are primary, secondary or tertiary amines including alkylphenylamine, ammonia, 2-aminoethanol, aminopyrimidine, aminopyridine, arginine, benethamine, benzathine, betaine, caffeine, choline, deanol, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, glycinol, hydrabamine, imidazol, isopropylamine, meglumine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, procaine, purine, pyrrolidine, theobromine, thiamine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, spermidine, and the like. Furthermore, base addition salts may be derived from the reaction with natural amino acids such as with glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, norleucine, tyrosine, cystine, cysteine, methionine, proline, hydroxy proline, histidine, ornithine, lysine, arginine, serine, threonine, and phenylalanine and with unnatural amino acids such as D-isomers or substituted amino acids; guanidine, substituted guanidine wherein the substituents are selected from nitro, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, ammonium or substituted ammonium salts and aluminum salts.

The following are non-limiting examples of relevant salts:

- metal salts wherein the cation typically may be selected from of Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cu^+ , Zn^+ and Mn^+ ;

5

- Amine salts formed by the reaction of the free acid of Oxaprozin or a closely related compound with primary, secondary or tertiary amines including alkylphenylamine, ammonia, 2-aminoethanol, aminopyrimidine, aminopyridine, arginine, benethamine, benzathine, betaine, caffeine, choline, deanol, diethanolamine, diethylamine, 2-
10 diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, glycinol, hydrabamine, imidazol, isopropylamine, meglumine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, procaine, purine, pyrrolidine, theobromine, thiamine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, spermidine, and the like;

15

- Amine salts formed by the reaction of the free acid of Oxaprozin or a closely related compound with natural amino acids such as with glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, norleucine, tyrosine, cystine, cysteine, methionine, proline, hydroxy
20 proline, histidine, ornithine, lysine, arginine, serine, threonine, and phenylalanine and with unnatural amino acids such as D-isomers or substituted amino acids; guanidine, substituted guanidine wherein the substituents are selected from nitro, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, ammonium or substituted ammonium salts and aluminum salts.

20

It should be understood that any base may be applied in the formation of the water-
25 soluble salt as long as the solubility in water at 25°C is more than about 5, 10, 20, 25, 30, 40 or 50 mg/ml, such as preferably more than 75, 100, 150 and 200 mg/ml.

Moreover, to obtain a water-soluble salt having a pH in water in the range of 6 to 8, the water-soluble salt is preferably made from bases having a pKa in the range of 8 to 12,
30 preferably from 8.5 to 11, more preferably from 8.5 to 10.5. That is to say that the water-soluble salt may be made from organic amines where the amino group has a pKa in the range from 8-12, preferably from 8.5-11, more preferably from 8.5 to 10.5, such as about in the range of 8.5 to 10.

35 In currently interesting embodiments of the invention the salt of Oxaprozin or a closely related compound is primarily made with less hydrophilic counter ions because they will easily penetrate skin and be removed from the upper surface of the skin thereby avoiding clogging of skin cells that otherwise may appear with more hydrophilic counter ions. Such less hydrophilic counter ions are thought to encompass mono-ethanolamine and other

organic counter ions with log P values in the same order as mono-ethanolamine or with molecular weight in the same order. Such counter ions are thought to encompass organic amines or amino acids, such as at least ethylenediamine, diethanolamine, choline, L-lysine and glucosamine. Mono-ethanolamine and 2-aminoethanol is interchangeable terms used
 5 herein. Counter ions that are less usable according to the present invention encompasses inorganic counter ions, like Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Ca^{++} , Cu^+ , Zn^+ and Mn^+ and some hydrophilic organic amines, such as TRIS.

The log P value of monoethanolamine is about -1.3 and the molecular weight about 61.1
 10 Dalton. Therefore, other counter ions selected from organic amines with log P value below 0, preferably below -0.5 can be used. Ideally, such organic amines have a log P value between 0 and -10, preferably between 0 and -5, even more preferably between 0 and -3, such as between 0 and -2.5.

15 Dermatological compositions may be physically, chemically and biologically stabile and may not prevent the salt of the invention, at least to a great extent, from being delivered from the vehicle into stratum corneum. One problem to encounter with the present dermatological invention is the content of salt (content of electrolytes) in that various emulsifiers are sensitive to the content of electrolytes resulting in demulsifying and
 20 separation of the lipophilic and hydrophilic phase of an emulsion.

Furthermore, it might be desirable to achieve dermatological compositions wherein the systemic uptake is limited, even after application to diseased skin. Therefore, the dermatological composition has to be designed accordingly.

25 There are numerous parameters to be taken into account when designing a dermatological composition; 1) the concentration of the water soluble salt, 2) the ratio between the hydrophilic and lipophilic phase if present, 3) viscosity, 4) content of permeation enhancers, 5) selection of oily phase constituents such as lipids, emulsifiers, co-emulsifiers
 30 and surfactants and 6) pH. Such parameters will all affect the penetration rate of the Oxaprozin salt through stratum corneum or affect the amount of the water-soluble salt which can be retained within epidermis and/or the upper dermis.

The phrase hydrophilic phase is meant to denote aqueous solution, water and something
 35 'likes water', i.e. a something that typically is electrically polarized and capable of forming hydrogen bonds with water molecules, enabling it to dissolve more readily in water than in oil or other "non-polar" solvents. The hydrophilic phase comprises typically from 20% to 100% by weight of water including sterile water, more preferably from 50% to 100% of water, in particular from 80 to 100% of water. The hydrophilic phase may further comprise

other liquid hydrophilic ingredients and ingredients, which dissolve or suspend in the aqueous phase, such as antioxidants, polar solvents, surfactants, emulsifiers, permeation enhancers, pH adjusters, preservatives, colours and flavours.

- 5 The lipophilic phase is meant to denote an oily/fatty phase containing one or more fatty and oily components as described below, optionally combined with emulsifiers, surfactants, emollients, antioxidants, preservatives, colours and flavours.

- 10 Generally speaking, dermatological compositions may be provided in several designs such as in the form of an emulsion including a microemulsion and a liposome formulation, gel, solution, liniment, ointment, foam, spray, aerosol, microsphere, patch or powder.

- 15 In considering applying a dermatological composition to diseased skin and to achieve satisfactorily delivery of a water-soluble salt through the stratum corneum into the dermis, the composition may be adapted to such conditions. Diseased skin, such as skin affected by a dermatological disease as defined herein, in particularly eczemas, often suffer from disrupted surface and with less intact stratum corneum. Therefore, dermatological compositions which are easy to apply on diseased skin, in particular onto greater parts of the skin, and which results in evenly spreading of the Oxaprozin salt throughout the
- 20 diseased skin is desirable. Such compositions are thought to encompass emulsions, gels, solutions, sprays, foams and aerosols, preferable emulsions that are soft and easy to apply to diseased skin.

- Dermatological compositions of the invention are preferably water-based. The content of
- 25 the hydrophilic phase may be critical to the proper penetration profile, sufficient retention of Oxaprozin in the diseased skin cells, if desired. As used herein, a water-based dermatological composition is meant to contain more than 40% of a hydrophilic phase by weight of the vehicle. The vehicle contains preferably more than 45%, 47%, 50%, 55% or 60% and up to more than 75% such as about 80%, 85% or 90% of a hydrophilic phase.
- 30 Therefore, ointments as such are not necessarily embodiments of the invention in that they tend to be water free. Therefore, in some embodiments ointments are excluded from the scope of the invention. That is to say that dermatological composition of the invention comprises no less than 5%, such as less than 10%, such as less than 15% by weight of water in the vehicle.

35

Interesting embodiments of the invention encompasses vehicles further comprising a fatty component or oily component, which may constitute up to between 20 and 70% of the vehicle, such as preferably between 30 and 50% by weight of the vehicle. That is to say,

that gel compositions made exclusively of hydrophilic ingredients are excluded in such embodiments.

The concentration of the water-soluble salt of Oxaprozin or a closely related compound
5 may be adapted according to the desired penetration rate. An over all minimum
concentration may be required in order to achieve a sufficient therapeutic response, the
minimum concentration being at least of about 0.005%, such as at least 0.01, 0.02, 0.04,
0.06, 0.08, 0.1, 0.2, 0.5, 0.7 or 1% by weight of the vehicle. The upper limit concentration
10 salt in the hydrophilic phase of the vehicle. Typically, the concentration of the salt may be
up to 25% by weight of the vehicle. Typically, the concentration ranges between about
0.002% and 20% by weight of the vehicle, more preferably between 0.01% and 10% by
weight and even more preferably between 0.1% and 5% by weight.

15 Typically, the dermatological composition should comprise a salt of Oxaprozin or a closely
related compound in an amount of at least 0.5% by weight, more preferably of at least 1%
by weight, even more preferably of at least 1.5% by weight, still more preferably of at
least 2 % by weight, such as about 2.5% by weight, about 3% by weight, about 3.5% by
weight, about 4% by weight, about 4.5% by weight, about 5% by weight, about 5.5% by
20 weight, about 6% by weight or about 7% by weight.

Although Oxaprozin or a closely related compound is well tolerated in skin, it may be
considered to apply amounts of the actives that secure safe treatment. Therefore, the
dermatological composition should comprise a salt of Oxaprozin or a closely related
25 compound in an amount less than 7% by weight, more preferably less than 6.5 % by
weight, even more preferably less than 6% by weight, still more preferably less than 5.5
% by weight, even still more preferably less than 5% by weight, such as less than 4.5% by
weight, such as less than 4% by weight, such as less than 3.5% by weight.

30 Accordingly, preferred embodiments of the invention should comprise a salt of Oxaprozin
or a closely related compound in an amount ranging between 0.5 and 10% by weight, such
as between 0.5 and 8% by weight, preferably between 0.5 and 7% by weight, such as
between 0.5 and 6% by weight, 0.5 and 5.5 % by weight, 0.5 and 5% by weight, 0.5 and
4.5% by weight, 0.5 and 4% by weight, 0.5 and 3.5% by weight, such as 0.5 and 3% by
35 weight. Still more preferable embodiments of the invention, comprises a salt of Oxaprozin
or a closely related compound or a salt thereof in an amount ranging between 1 and 7%
by weight, preferably between 1 and 6.5% by weight, such as between 1 and 6% by
weight, 1 and 5.5 % by weight, 1 and 5% by weight, 1 and 4.5% by weight, 1 and 4% by
weight, 1 and 3.5% by weight, such as 1 and 3% by weight. Still more preferably

embodiments of the invention, comprises a salt of Oxaprozin or a closely related compound in an amount ranging between 1.5 and 7% by weight, preferably between 1.5 and 6.5% by weight, such as between 1.5 and 6% by weight, 1.5 and 5.5 % by weight, 1.5 and 5% by weight, 1.5 and 4.5% by weight, 1.5 and 4% by weight, 1.5 and 3.5% by weight, such as 1.5 and 3% by weight.

In currently interesting embodiments of the invention, the dermatological composition comprises Oxaprozin or a closely related compound in an amount of about 1%, of about 1.5%, of about 2%, of about 2.5%, of about 3%, of about 3.5%, of about 4% by weight, of about 4.5% weight, of about 5% by weight or of about 6% by weight, preferably 2.5%; 3%, 3.5% or 4% by weight.

The required concentration of the salt in the vehicle may also be expressed as a function of the salts saturation solubility in the hydrophilic phase. The saturation solubility is meant to denote the maximum concentration of the salt that can be dissolved in the hydrophilic phase. Thus, the concentration of the salt in the hydrophilic phase may be 0.01% up to 100% of the saturation solubility, preferably about 0.1% up to 20% of the saturation solubility.

If desired, the pH of the hydrophilic phase may be adjusted by adding acceptable acids or bases such as diethanolamine, citric acid, ascorbic acid, lactic acid, triethanolamine, sodium hydroxide, hydrochloric acid and sodium phosphate. The pH of the hydrophilic phase of the dermatological composition may be in the range between 3 and 8, but preferably in the range from pH 5 and 8, even more preferably about 6.5 and 7.8.

In a currently interesting embodiment of the invention, the hydrophilic phase has a pH value between 6.8 and 7.5, such as between 7.0 and 7.5, such as about 7.2, 7.3 or 7.4. Such pH values are found to constitute an improved embodiment of the invention, in that lower pH values are undesirable because of risk of precipitation of the Oxaprozin salt and higher pH values are undesirable because of skin irritation.

Generally, the dermatological compositions of this invention may be in one of the following forms:

A water-in-oil emulsion: The Oxaprozin salt may be incorporated into an emulsion that includes a continuous phase of a hydrophobic phase and an aqueous phase that includes water and optionally one or more polar hydrophilic carrier(s) and salts. These emulsions may include oil-soluble or oil-swellable polymers as well as one or more emulsifier(s) that

help to stabilize the emulsion. The Oxaprozin salt is preferably added to the aqueous phase.

An oil-in-water emulsion: The Oxaprozin salt may be emulsified into an emulsion

- 5 comprising a discrete phase of a hydrophobic phase and a continuous aqueous phase that includes water and optionally one or more polar hydrophilic carrier(s) as well as salts, surfactants, emulsifiers, and other components. These emulsions may include water-soluble or water-swellaable polymers as well as one or more emulsifier(s) that help to stabilize the emulsion.

10

A hydrophobic ointment: The Oxaprozin salt can be formulated into a hydrophobic base (e.g. by incorporating Oxaprozin in petrolatum, thickened or gelled water, insoluble oils, triglycerides, transcitol and the like) and optionally with a minor amount of a water soluble phase in which Oxaprozin is kept soluble.

15

Thickened Aqueous gels: The Oxaprozin salt can be formulated into an aqueous phase which has been thickened to achieve a high viscosity. The thickening can be furnished by suitable natural, modified natural or synthetic polymers as described below. Alternatively, the thickened aqueous gels can be thickened using suitable polyethoxylated alkyl chain

20 surfactants that effectively thicken the composition as well as other non-ionic, cationic, or anionic emulsifier systems. Preferably, non-ionic emulsifier systems are chosen since ionic emulsifiers tend to be sensitive to the salt content. Examples on non-ionic systems are Polawax, Cosmowax, and Crothix emulsifying systems.

- 25 Hydrophilic gels: The Oxaprozin salt can be formulated into a continuous phase that includes at least one water soluble hydrophilic component other than water. The formulations may contain water up to about between 70 and 99% by weight, such as between 80 and 95% by weight. Lower levels may be suitable in some compositions. Suitable hydrophilic components include glycols such as glycerin, propylene glycol,
- 30 butylene glycols, etc., polyethylene glycols (PEG), random or block copolymers of ethylene oxide, propylene oxide, and/or butylene oxide, polyalkoxylated surfactants having one or more hydrophobic moieties per molecule, silicone copolyols, as well as combinations thereof, and the like.

- 35 Foams: The Oxaprozin salt can be formulated as foam that typically include as the vehicle water, a lipophilic solvent, a surface-active agent, an emulsifier and a specific gelling agent. Such carriers, when placed in an aerosol container and combined with a liquefied gas propellant, create a non-translucent oil-in-water emulsion that is stable in its pre-dispensed state. Liquefied gas propellant is added to the carrier in an amount of about 3-

18% by weight of the total composition. Upon release from the aerosol container, the carriers form breakable foam products, which are suitable for topical administration.

5 The various constituents that can be used in the dermatological compositions are typically:

- 10 • Oily components, which are constituents of the hydrophobic phase of the various dermatological compositions forms and which may be made of one of the following dermatologically acceptable ingredients or a mixture of two or more thereof: almond oil, castor oil, cacao butter, coconut oil, corn oil, cottonseed oil, linseed oil, olive oil, palm oil, peanut oil, poppy seed oil, rapeseed oil, sesame oil, soybean oil, sunflower oil, and teaseed oil), mineral oils, fatty oils, liquid paraffin, mineral oil, isopropyl myristate, beeswax, cottonseed oil, cetosteraryl alcohol, lanolin, white soft paraffin, yellow soft paraffin, canola oil, cetyl alcohol (cetanol), peanut oil, oleic acid, isopropyl palmitate, castor oil, stearyl alcohol, jojoba oil, stearic acid and silicone oils.
- 20 • Fatty components, which are constituents of the hydrophobic phase of the various dermatological compositions forms and may be used in combination with or instead of the oil phase and typically includes one or more ingredients selected from beeswax, paraffin, petrolatum, triglycerides, cetyl palmitate, vegetable oils, sorbitan esters of fatty acids (Span), solid macrogols (polyethylene glycols), and condensation products between sorbitan esters of fatty acids and ethylene oxide, e.g. polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween). Typical fatty components may be selected from the group comprising petrolatum, paraffins, vegetable oils, animal fats, synthetic

25 glycerides, waxes, lanolin; and liquid polyalkylsiloxanes. Typical fatty components are but not limited to solid macrogols (polyethylene glycols).
- 30 • Aqueous phase, which constitutes the hydrophilic phase and which mainly comprise water, hydrophilic solvents, surfactants, emulsifier, preservatives, pH adjusters, flavours, colours and other hydrophilic ingredients.
- 35 • Hydrophilic solvents which may be added to the aqueous phase, such as polar solvents in the form of water, propylene glycol, glycerol, sorbitol, ethanol, industrial methylated spirit, polyethylene glycols, propylene glycols, propylene carbonate, and triacetin.
- Lipophilic solvents which may be added to the lipophilic phase, such as non polar solvents in the form of isopropyl alcohol and medium chain triglycerides (MCT).

- Emollients, such as fatty acid mono, di or tri glycerides, and fatty acid esters, dodecane, squalane, cholesterol, isohexadecane, isononyl isononanoate, PPG Ethers, petrolatum, lanolin, safflower oil, castor oil, coconut oil, cottonseed oil, palm kernel oil, palm oil, peanut oil, soybean oil, polyol carboxylic acid esters, derivatives thereof and mixtures thereof.

- Emulsifiers (emulsifying agents), which may be added either to the aqueous phase or to the oil phase: Compositions of the present invention can include one or more emulsifiers to emulsify the composition. As used herein the term "emulsifier" means an amphiphilic molecule possessing both polar and non-polar regions which are covalently bound and capable of reducing the surface tension of water and for the interfacial tension between water and an immiscible liquid. The term is meant to include soaps, detergents, emulsifiers, surface active agents, and the like. The emulsifier can be cationic, anionic, non-ionic, or amphoteric. This includes a wide variety of conventional emulsifiers;

Non-ionic Emulsifiers. Exemplary non-ionic emulsifiers include, but are not limited to, Polyol esters including glycols (e.g. ethylene glycol, diethylene glycol, glycol stearate and propylene glycol monoesters of fatty acids (propylene glycol stearate, propylene glycol oleate or propylene glycol palmitostearate)) and glycerol esters (e.g. glyceryl stearate, glyceryl monooleate, glycerylmonolaurate, glyceryl ricinolate, glyceryl monocaprylate);

Sorbitan derivatives, that consists of esters of cyclic anhydrides of sorbitol with a fatty acid (C12-C18). Sorbitan derivatives are divided into two groups i) sorbitan esters of fatty acids (e.g. sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan monostearate (SPAN 60™), sorbitan monopalmitate, sorbitan sesquioleate, sorbitan trioleate or sorbitan tristearate) and ii) polyoxyethylene sorbitan esters (e.g. polyoxyethylene sorbitan monostearate (TWEEN 60™), polyoxyethylene sorbitan tristearate (TWEEN 65™), polyoxyethylene sorbitan monooleate (TWEEN 80™);

Polyoxyethylene esters (also called macrogol esters) are mixtures of mono- or di-fatty acids esters (from C12 to C18) of polyoxyethylene glycol (PEG), e.g. stearate esters of PEG (PEG-40, PEG-50 and PEG-55), laurate, oleate, and myristate esters of PEG; Polyoxyethylene ethers are ethers of macrogol and fatty alcohols, such as ethers of the alcohols: stearyl (steareth emulsifiers), cetosteraryl (cetareth emulsifiers) and oleyl (oleth emulsifiers);

Poloxamers that are polyoxyethylene-polyoxypropylene derivatives with polyoxyethylene groups (e.g. poloxamers-188);

Nonylphenyl ethers (nonoxinols) that are ethoxylated nonylphenols;

Propylene glycol Diacetate;

Polyvinyl alcohol;
 Alkanolamides prepared from reaction of fatty acids with mono or diethanolamine;
 Fatty alcohols (e.g. cetyl alcohol and stearate alcohol); alkyl glucosides; alkyl
 polyglucosides; polyhydroxy fatty acid amides; sucrose esters; fatty acid
 5 alkanolamides; ethoxylated fatty acids; ethoxylated aliphatic acids; ethoxylated fatty
 alcohols (e.g., octyl phenoxy polyethoxyethanol available under the trade name
 TRITON X-100 and nonyl phenoxy poly(ethyleneoxy) ethanol available under the trade
 name NONIDET P-40, both from Sigma, St. Louis, MO); ethoxylated and/or
 propoxylated aliphatic alcohols; ethoxylated glycerides; ethoxylated propoxylated
 10 block copolymers such as PLURONIC and TETRONIC surfactants available from BASF.

Cationic Emulsifiers. Exemplary cationic emulsifiers include, but are not limited to:
 salts of primary, secondary, or tertiary fatty amines that optionally may be
 polyoxyalkylenated; quaternary ammonium salts, such as tetraalkylammonium,
 15 alkylamidoalkyltrialkylammonium, trialkylbenzylammonium,
 trialkylhydroxyalkylammonium, or alkylpyridinium halides (preferably chlorides or
 bromides) as well as other anionic counter-ions, such as but not limited to, alkyl
 sulfates, such as but not limited to, methosulfate and ethosulfate; imidazoline
 derivatives; amine oxides of a cationic nature (e.g., at an acidic pH). Examples of
 20 amineoxide emulsifiers include those which are lauryldimethylamine oxide,
 laurylamidopropyldimethylamine oxide, and cetyl amine oxide.

Anionic Emulsifiers. Exemplary anionic emulsifiers include, but are not limited to,
 sarcosinates, glutamates, alkyl sulfates, sodium or potassium alkyleth sulfates,
 25 ammonium alkyleth sulfates, ammonium laureth-n-sulfates, laweth-n-sulfates,
 isethionates, glycerylether sulfonates, sulfosuccinates, alkylglyceryl ether sulfonates,
 alkyl phosphates, aralkyl phosphates, alkylphosphonates, and aralkylphosphonates.
 These anionic emulsifiers may have a metal or organic ammonium counterion.

30 Amphoteric Emulsifiers. Emulsifiers of the amphoteric type include emulsifiers having
 tertiary amine groups, which may be protonated, as well as quaternary amine
 containing zwitterionic emulsifiers. Examples of such amphoteric emulsifiers include,
 but are not limited to: certain betaines such as cocobetaine and cocamidopropyl
 betaine; monoacetates such as sodium lauroamphoacetate; diacetates such as
 35 disodium lauroamphoacetate; amino- and alkylamino-propionates such as
 lauraminopropionic acid. Ammonium Sulfonate Amphoterics. This class of amphoteric
 emulsifiers refers to "sultaines" or "sulfobetaines", such as cocamidopropyl-
 hydroxysultaine.

- Preferred emulsifiers are those that have an HLB (i.e., hydrophilic to lipophilic balance) of at least 4 and more preferably at least 6. Even more preferred emulsifiers are hydrophilic emulsifiers having an HLB in the range between 8 and 20, such as in the range between 10 and 20. Most preferred emulsifiers have an HLB of at least 12, such as at least 15. One or more emulsifiers may be used in the compositions of the present invention at a suitable level to produce the desired result. In a preferred embodiment, the one or more emulsifier are present in a total amount of at least 0.1 wt %, more preferably at least 0.5 wt %, and even more preferably at least 1.0 wt %, based on the total weight of the ready to use composition. In order to avoid irritation of a emulsifier in a preferred embodiment, the emulsifier is present in a total amount of no greater than 10 wt%, more preferably no greater than 5 wt%, even more preferably no greater than 3 wt%, and even more preferably no greater than 2 wt%, based on the total weight of the ready to use composition.
- 15 • Polymeric thickeners which may be added to the hydrophilic phase; e.g. gums such as acacia, alginates, carageenan, chitosan, collagen, tragacanth and xanthan; celluloses, such as sodium carboxymethyl-, hydroxymethyl-, hydroxypropyl- and hydroxypropylmethyl celluloses; acrylic acids, such as carbomers and polycarbophil; colloidal solids such as silica, clays and microcrystalline cellulose; hydrogels such as polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone; thermoreversible polymers such as poloxamers.
 - 20 • pH adjuster (buffering agents) which may be added to the hydrophilic phase, such as diethanolamine, lactic acid, monoethanolamine, triethanolamine, sodium hydroxide, sodium phosphate, citric acid, acetic acid, tartaric acid, hydrogen phosphoric acid, phosphate salts and diethylamine.
 - 25 • Permeation enhancers, which may be added either to the hydrophilic or lipophilic phase in order to increase the penetration of Oxaprozin within stratum corneum.
 - 30 • Preservatives, such as antimicrobial agents like benzalkoniumchloride, benzyl alcohol, chlorhexidine, imidazolidinyl urea, phenol, potassium sorbate, benzoic acid, bronopol, chlorocresol, parabens esters, phenoxyethanol and sorbic acid.
 - 35 • Humectants, such as glycerol, glycerine, propylene glycol, sorbitol.
 - Chelating agents, such as citric acid and edetic acid.

- Antioxidants, such as alfa-tocopherol, ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, sodium ascorbate, sodium metabisulphite
 - Suspending agents that may be selected from the group comprising celluloses and cellulose derivatives such as, e.g., carboxymethyl cellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carrageenan, acacia gum, arabic gum, tragacanth, and mixtures thereof.
 - Gel-forming agents (Thickener). Suitable gel bases and viscosity-increasing components (thickeners) may be selected from the group comprising liquid paraffin, polyethylene, fatty oils, colloidal silica or aluminium, zinc soaps, glycerol, propylene glycol, tragacanth, carboxyvinyl polymers, magnesium-aluminium silicates, Carbopol®, hydrophilic polymers such as, e.g. starch, or cellulose derivatives such as, e.g., carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose and other cellulose derivatives, water-swellaible hydrocolloids, carrageenans, hyaluronates (e.g. hyaluronate gel optionally containing sodium chloride), and alginates including propylene glycol alginate. Still other examples are high molecular weight polysaccharide gum, such as xanthan gum.
- 20 In an embodiment of the invention, where the water-soluble salt of Oxaprozin constitutes a stability problem, for example due to phase-separation of the lipophilic and hydrophilic phase of an emulsion, it is important to select an emulsifier that is less sensitive to electrolytes. Therefore, in certain preferred embodiments, non-ionic emulsifiers are found to be useful in the compositions. Exemplary non-ionic emulsifiers include, but are not
- 25 limited to polyol esters including glycols and glycerol esters; sorbitan derivatives including sorbitan esters of fatty acids and polyoxyethylene sorbitan esters; polyoxyethylene esters; polyoxyethylene ethers; poloxamers; nonylphenyl ethers. The preferred ones are sorbitan esters of fatty acids and polyoxyethylene sorbitan esters.
- 30 The physical stability can be recognised by observing the tendency of phase separation of the emulsion after challenging the emulsion to physical stress. For example, the emulsion can be exposed to repeating cycles of "freeze and thaw", for example 6 times, followed by centrifugation. Alternatively, the phase separation can be observed after prolonged storage of the emulsion at either 25°C, 40°C, or 60°C for 1 month, 3 months, 6 months, 12
- 35 months, optionally after centrifugation of the dermatological composition.
- In a certain embodiment of the invention, the dermatological composition is an-oil-in-water emulsion, e.g. provided as a cream or liniment. The ratio between the hydrophilic and lipophilic phase is adapted in a manner so as to modify the diffusion/solubility of the water soluble salt within stratum corneum. Typically, the ratio of the hydrophilic phase to

lipophilic phase ranges between 5:1 and 1:1 by weight, preferably between 4:1 and 1.4:1 by weight.

Typical examples on embodiments where the dermatological composition is provided as an emulsion, such as oil-in-water emulsion encompasses those comprising:

- from 0.5 % to 7.5%, preferably from 1 to 5% by weight of a salt of Oxaprozin or a closely related compound, wherein the salt is present in the hydrophilic phase; and a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable ingredients;
 - from 30% to 80%, preferably from 50 to 70% by weight of a hydrophilic phase comprising water, optionally a hydrophilic solvent (e.g. glycerol and/or propylene glycol) and a thickener (e.g. xanthan gum or Carbopol 2020™); and
 - from 20 % to 70 %, preferably from 30% to 50% by weight of a hydrophobic phase comprising: a fatty component, an emulsifier or a mixture of emulsifiers, optionally one or more oily components, and optionally one or more lipophilic solvents,
- with the proviso that all constituents make up 100% by weight of the composition.

In one certain embodiment of the invention, the dermatological composition is an emulsion, such as an oil-in-water emulsion, and comprising:

- from 0.5 % to 7.5%, preferably from 1 to 5% by weight of a salt of Oxaprozin or a closely related compound, wherein the salt is present in the hydrophilic phase; and a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable ingredients;
- from 30% to 80%, preferably from 50 to 70% by weight of a hydrophilic phase comprising between 80 and 95% by weight of water, optionally a hydrophilic solvent (e.g. glycerol and/or propylene glycol) and a thickener (e.g. xanthan gum or Carbopol 2020™); and
- from 20 % to 70 %, preferably from 30% to 50% by weight of a hydrophobic phase comprising: a fatty component, an non-ionic emulsifier or a mixture of non-ionic emulsifiers, optionally one or more oily components, and optionally one or more lipophilic solvents,

with the proviso that all constituents make up 100% by weight of the composition.

More specifically, such compositions comprise:

- 5 ▪ from 0.5 % to 7.5%, preferably from 1 to 5% by weight of a salt of Oxaprozin or a closely related compound, wherein the salt is present in the hydrophilic phase; and a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable ingredients;
- 10 ▪ from 30% to 80%, preferably from 50 to 70% by weight of a hydrophilic phase comprising between 80 and 95% by weight of water, a hydrophilic solvent (e.g. selected from propylene glycol, glycerol, sorbitol, ethanol, industrial methylated spirit, polyethylene glycols, propylene glycols, propylene carbonate and triacetin) and a thickener (e.g. selected from starch, cellulose derivatives (e.g. carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose and other cellulose derivatives),
15 water-swallowable hydrocolloids, carrageenans, hyaluronates (e.g. hyaluronate gel optionally containing sodium chloride), alginates (including propylene glycol alginate) and high molecular weight polysaccharide gum (e.g. xanthan gum) and cross-linked polyacrylic acid copolymer (e.g. Carbopol 2020™); and
- 20 ▪ from 20 % to 80 %, preferably from 30% to 50% by weight of a hydrophobic phase comprising: a fatty component (e.g. selected from animal fats, synthetic glycerides, waxes, lanolin, petrolatum, polyalkylsiloxanes and solid macrogols), an non-ionic emulsifier or a mixture of non-ionic emulsifiers (e.g. selected from Poloxamers, sorbitan esters of fatty acids, and polyoxyethylene sorbitan monostearate and
25 mixtures thereof), optionally one or more oily components, and optionally one or more lipophilic solvents,
with the proviso that all constituents make up 100% by weight of the composition.
- 30 In a currently interesting embodiment of the invention, the dermatological composition is an emulsion, such as an oil-in-water emulsion that comprises:

▪ from 1 to 5% by weight of a salt of Oxaprozin or a closely related compound, wherein the salt is present in the hydrophilic phase; and a vehicle comprising one or
35 more dermatologically acceptable ingredients;

▪ from 50 to 70% by weight of a hydrophilic phase comprising between 80 and 95% by weight of water, a hydrophilic solvent selected from glycerol and propylene glycol) and a thickener selected from high molecular weight polysaccharide gum

(e.g. xanthan gum) and cross-linked polyacrylic acid copolymer (e.g. Carbopol 2020™); and

- from 20 % to 50 %, preferably from 30% to 50% by weight of a hydrophobic phase comprising: a fatty component (e.g. selected from animal fats, synthetic glycerides, waxes, lanolin, petrolatum, polyalkylsiloxanes and solid macrogols), an non-ionic emulsifier or a mixture of non-ionic emulsifiers (e.g. selected from Poloxamers, sorbitan esters of fatty acids, and polyoxyethylene sorbitan monostearate and mixtures thereof), optionally one or more oily components, and optionally one or more lipophilic solvents with the proviso that all constituents make up 100% by weight of the composition.

- In another embodiment of the invention, the dermatological composition is essentially water free or contains less than 20% by weight of water, preferably less than 15, such as 10% or 5% by weight of water. Typically, such embodiments comprises from 0.5 % to 7.5%, preferably from 1 to 5% by weight of a salt of Oxaprozin or a closely related compound, and a vehicle comprising a solubiliser, such as transcutool and an oily component, optionally a fatty component, an oily component and a hydrophilic solvent.
- Further examples of dermatological compositions are solutions, sprays, foams and aerosols that may be formulated according to a person skilled in pharmaceutical science.

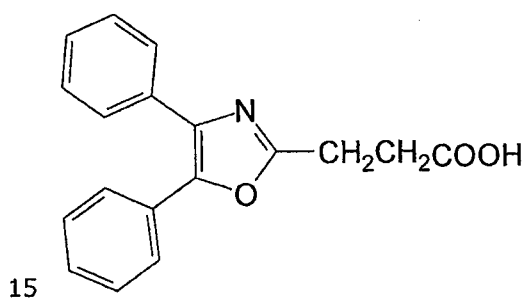
- Where it is desirable to administer the salt of the invention to rectum, the dermatological composition may be in the form of suppositories, crèmes, gels and enemas. Where it is desirable to administer the salt of the invention to vagina, the dermatological composition may be in the form of pessaries, moulded pessaries, vaginal capsules, vaginal tablets and the like.

- Further usable dermatological compositions include shampoos, jellies, soaps, sticks, powders, films, pads, sponges, dressings, drenches, bandages and plasters which may be made according to the knowledge to a person skilled in pharmaceutical formulation science. Suitable powder components may be selected from the group comprising alginate, collagen, lactose, powder, which is able to form a gel when applied to a wound (absorbs liquid/wound exudate).

- In preferred embodiments of the invention, the dermatological composition consists essentially of a water-soluble salt of Oxaprozin or a closely related compound and one or more dermatologically acceptable ingredient or carrier. As used herein, "consisting essentially of" means that the dermatological composition may include ingredients

additional to the water soluble salt of Oxaprozin or a closely related compound, but only if the additional ingredients do not materially alter the basic and novel characteristics of the therapeutically effect of Oxaprozin or a closely related compound. Therefore, in some embodiments, Oxaprozin or a closely related compound is the sole therapeutically active
5 ingredient of the dermatological composition.

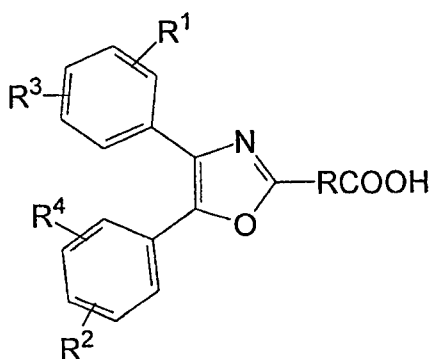
It should be understood that in a preferred embodiment of the invention, the water-soluble salt is made with Oxaprozin in un-derivatized form. However, closely related compounds sharing the same basic molecular structure may be applied in managing dermatological
10 diseases and to benefit from the water-soluble salt form. Therefore, the invention encompasses water-soluble salts of closely related compounds of Oxaprozin. Oxaprozin is chemically designated 4,5-diphenyl-2-oxazole-propionic acid, and has the following chemically structure:



Several derivatives of Oxaprozin with anti-inflammatory effect have been described in the patent literature. General derivatives as well as the manufacturing thereof are described in US 3,578,671. Specific derivatives are described in US 5,380,738 (4-fluorophenyl and 4-
20 methylsulfonylphenyl), US 4,659,728 (hydroxy substituted derivatives), US 6,090,834 (sulfonyl derivatives), US 3,506,679 (4,5-diarylthiazol derivatives).

As used herein, the term "closely related compounds" includes compounds with the general formula I:

25



I

and bioisosters thereof.

Such compounds include various length of the R carbon chain implying that the propionic
5 acid of the Oxaprozin molecule being replaced with acetic acid or butyric acid.

Furthermore, the R chain and the two phenyl rings may be subject to substitution by
replacing one or more hydrogen(s) with substituents defined herein. Finally, such
compounds also include bioisosters where the oxygen of the oxazole ring is replaced with
sulfur (S) to provide a thiazole ring. A bioisoster may also be provided by replacing the
10 carboxylic acid group by a thioacid (COSH).

As used herein, the group R primarily defines straight-chained or branched, saturated or
unsaturated aliphatic carbon chains containing 2 carbon atoms. Thus, n-propionic, iso-
propionic and propionenic acids are anticipated. In closely related embodiments, the group
15 R defines straight chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic radicals
containing 1 or 3 carbon atoms. Thus, acetic, acrylic and butyric acids are also anticipated.

Thus, R may be selected from C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, and C₂₋₃-alkynyl. The group R may
be derivatized including substitution of one hydrogen atom with cyano (CN), halogen (Br,
20 Cl, F, I), hydroxy (OH), amino (NH₂), and nitro (NO₂).

The terms "R¹, R², R³ and R⁴ are meant to define substituents of the phenyl rings of
formula I so as to define un-substituted, mono-substituted or di-substituted phenyl rings,
wherein R¹, R², R³ and R⁴ may be the same or different. The phrase "mono and di-
25 substituted phenyl radicals" designates substitution of one or two hydrogen(s) in each
phenyl ring with R¹ and/or R³ in one ring and independently thereof with R² and/or R⁴ in
the second phenyl ring.

R¹ and R² independently designates radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl,
30 C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxyl, carboxy (CO), carboxyaldehyde (CHO), carboxy acid and a
derivative thereof (COR⁵), cyano (CN), halogen (Br, Cl, F, I), hydroxy (OH), hydroxy
derivative (OR'), amino (NH₂), primary amino (NHR'), secondary amino (NR'R"), nitro
(NO₂), sulfonyl (HSO₂) and sulfonyl derivative (R⁷-SO₂), R⁷ designates a substituent
selected from C₁₋₆-alkyl, aryl, NH₂, NHR', NR'R".

35

R³ and R⁴ independently designates radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl,
C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxyl, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, COR⁵, CN, halogen, OH, OR', NH₂,
NHR', NR'R" and NO₂. In a preferred embodiment, R³ and R⁴ independently designate

radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-alkenyl. In a still more preferred embodiment, R³ and R⁴ each designate hydrido.

As used herein, R⁵ designates a group selected from hydroxy (OH), hydroxy derivative
5 (OR⁶) NH₂, NHR', NR'R", SH or SR⁶.

R⁶ designates a radical selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl and aryl.

R' and R" define the same or a different group selected from C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-alkenyl.

10

R⁷ designates a substituent selected from C₁₋₆-alkyl, aryl, NH₂, NHR', NR'R".

The term "aryl" means phenyl, mono- or di-substituted phenyl wherein one or two hydrogens have been replaced by substituents selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxyl, carboxy (CO), carboxyderivative (COR'), carboxyaldehyde (CHO),
15 carboxylic acid (COOH), carboxylderivative (COOR') cyano (CN), halogen (Br, Cl, F, I), hydroxy (OH), amino (NH₂), primary amino (NHR'), secondary amino (NR'R") and nitro (NO₂). Preferably, the term "aryl" means phenyl or mono-substituted phenyl wherein one hydrogen have been replaced by substituents selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-
20 alkoxyl, CO, CHO, CN, halogen, OH, NH₂ and NO₂.

In the present context, C₁₋₃-alkyl is designated to define straight-chained or branched carbon chains having from 1 to 3 carbon atoms and wherein the carbon chain is situated between the oxazole ring and the COOR⁵ group, such as -CH₂-, -CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂-
25 including isomers thereof. Likewise, C₂₋₃-alkenyl and C₂₋₃-alkynyl means unsaturated aliphatic carbon chain containing 2 or 3 carbon atoms, such as -CHCH-, -CC-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂-, including isomers thereof.

C₁₋₆-alkyl is meant to define saturated, straight chained or branched alkyl radical
30 containing the number of carbon atoms indicated, e.g. "1-6" means all alkyl radicals from methyl up to hexyl including all isomers thereof, e.g. iso-butenyl. Where applicable, the alkyl may be in cyclical form, such as cyclohexane.

C₂₋₆-alkenyl defines unsaturated straight-chained or branched alkylene radicals containing
35 the number of carbon atoms indicated e.g. 1- or 2-propenyl, 1-, 2- or 3-butenyl and the like and isomers thereof.

C₂₋₃-alkynyl defines unsaturated chained or branched alkynyl radicals containing the number of carbon atoms indicated, e.g. ethynyl, 1- or 1-propynyl, 1-, 2- or 3-butynyl and the like and isomers thereof.

- 5 C₁₋₆-alkoxyl means alkoxy radicals containing up to 6 and preferably up to 4 carbon atoms, e.g. methoxy, ethoxy, propoxy etc.

The groups, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₉-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₉-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl and C₂₋₉-alkynyl may optionally be mono-substituted with CN, CO, CHO, COR⁵, halogen, OH, OR', NH₂, NHR',
 10 NR'R" and nitro, wherein R⁵, R⁶, R' and R" are as defined above.

The term halogen defines bromine, chlorine, fluorine and iodine.

The term "hydrido" designates a single hydrogen atom (H).

15

The compounds of the present invention may contain asymmetric carbon atoms, and, therefore, the instant invention may also include the individual diastereomers and enantiomers, which may be prepared or isolated by methods known to those skilled in the art.

20

As mentioned, in preferred embodiments of the invention, the monoethanolamine salt is made with Oxaprozin.

In other interesting embodiments, Oxaprozin is provided as a derivative according to
 25 formula I. In one group of embodiments designated A, R is -CH₂-. In another group of embodiments designated B, R is selected from C₂-alkyl, C₂-alkenyl, and C₂-alkynyl, such as -CH₂CH₂-, -CHCH-, -CC-. In still another group of embodiments (designated C), R is selected from C₃-alkyl, C₃-alkenyl, and C₃-alkynyl, such as -CH₂CH₂CH₂-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂- and geometric and stereo isomers thereof. In all such embodiments (A, B and C),
 30 R may be substituted in that one hydrogen atom is replaced with CN, halogen, OH, NH₂, NO₂, preferably with OH. Furthermore, in such embodiments, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' and R" are as defined above.

In further interesting embodiments of A, B and C (designated AA, BA, CA), R² and R⁴
 35 independently designate radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl, halogen, OH and OR' and R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' and R" are as defined above.

In other further interesting embodiments of A, B and C (designated AB, BB and CB), R² and R⁴ is hydrido and R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' and R" are as defined above.

In further interesting embodiments of A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA and CB, the groups R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' and R'' are as defined under the respective groups of
 5 wherein one hydrogen has been replaced by substituents selected from C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{1-6} -alkoxyl, CN, CO, CHO, COOH, halogen, OH, NH_2 , NHR' , $NR'R''$ and NO_2 .

In still further interesting embodiments of A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA and CB, the groups
 10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' and R'' are as defined under the respective groups of
 embodiments, but the term "aryl" is meant to denote phenyl or mono substituted phenyl,
 wherein one hydrogen has been replaced by substituents selected from C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxyl, CN, CHO, COOH, halogen, OH, NH_2 , and NO_2 .

15 In still further interesting embodiments of A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA and CB, the groups
 R^2 and R^4 independently designate radicals selected from hydrido, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxyl,
 CN, COOH, halogen, OH, NH_2 , NHR , $NR'R''$, NO_2 , HSO_2 , R^7-SO_2 and R^1 , R^3 , R^7 , R' and R''
 are as defined under the respective embodiments.

20 In still further interesting embodiments of A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA and CB, the groups,
 C_{1-6} -alkyl, C_{1-9} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-9} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl and C_{2-9} -alkynyl may optionally
 be mono-substituted with CN, halogen, OH, OR' NH_2 , NHR' , $NR'R''$ and nitro and R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' and R'' are as defined under the respective embodiments. In such
 embodiments, the term "aryl" is meant to denote phenyl or mono substituted phenyl,
 25 wherein one hydrogen atom has been replaced by substituents selected from C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxyl, CN, CHO, COOH, halogen, OH, NH_2 , and NO_2 .

It should be understood that in still further interesting embodiments of the above all
 mentioned, R is $-CH_2-$ or C_2 -alkyl or C_2 -alkenyl.

30

The monoethanolamine salt of Oxaprozin or a closely related compound as defined above
 may be provided in the form of a pharmaceutically acceptable solvate, which may be a
 hydrate (comprising from half a mole of H_2O up to about 10 moles of H_2O per mole of salt)
 or comprise other solvents of crystallization such as alcohols.

35

Typical examples of Oxaprozin related compounds are:

4,5-diphenylthiazol-2-yl- propionic acid;

4,5-diphenyloxazol-2-yl-acrylic acid;

4,5-diphenyloxazol-2-yl-acetic acid;

- 4,5-di-(4'-chlorophenyl)-oxazol-2-yl-propionic acid;
 4-(4'-bromophenyl)-5-phenyloxazole-2-yl-propionic acid;
 4-(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-2-oxazole propanoic acid;
 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolepropionic acid;
 5 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazoleacetic acid;
 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-dichlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
 10 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid;
 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
 [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetic acid;
 15 [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
 [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid;
 4-[4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl] -alpha-bromoacetic
 acid;
 5-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2-oxazole-2-yl propionic acid;
 20 5-(4'-fluorophenyl)-4-phenyloxazole-2-yl-propionic acid;
 5-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2-oxazole propanoic acid;
 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolepropionic acid;
 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetic acid;
 25 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid;
 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropionic acid.

- In summary, the term "Oxaprozin or a closely related compound" is meant to include
 30 compounds according to formula I, which include metabolites of Oxaprozin, bioisosters
 thereof and derivatives thereof as defined above. Examples of metabolites of Oxaprozin
 are hydroxy substituted Oxaprozin, namely 5-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2-
 oxazolepropanoic acid, 4-(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-2-oxazolepropanoic acid and 4-(4-
 hydroxyphenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-oxazolepropanoic acid as described in US
 35 4,659,728.

It should be understood that one interesting embodiment of the invention encompass
 dermatological compositions comprising i) a monoethanolamine salt of Oxaprozin or a

354

closely related compound; and ii) a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable excipients or carriers as mentioned above.

In accordance with the superior effect of the monoethanolamine salt, a further aspect of the invention relates to the monoethanolamine salt of Oxaprozin or a closely related compound.

The monoethanolamine Oxaprozin salt of the invention may be obtained by methods that are known per se.

10

One aspect of the invention relates to an advantageous method of preparing the salt of the invention comprising dissolving Oxaprozin and monoethanolamine in a solvent or mixture of solvents in which both are soluble, mixing the solutions of the individual compounds and subsequently precipitating the salt, optionally by removing the solvent by evaporation or optionally by cooling the solution. The yields obtained with this procedure are very high and the ease of handling these makes the manufacturing price low.

Examples of suitable solvents for the manufacturing procedure of the invention include: alcohols such as lower alkanols, e.g. methanol or ethanol, ethers such as di-lower alkyl ethers, e.g. diethyl ether, cyclic ethers such as dioxane or tetrahydrofurane, ketones such as di-lower alkyl ketones, e.g. acetone, carboxylic acid esters such as lower alkanecarboxylic acid esters, e.g. ethyl acetate, amides such as N,N-di-lower alkylamides, e.g. N,N-dimethyl formamide, sulfoxides such as di-lower alkyl sulfoxides, e.g. dimethyl sulfoxide, or mixtures thereof or mixtures thereof with water.

25

Uses and methods

According to the present invention, the dermatological compositions of the invention can be used in the treatment of inflammatory dermatological diseases, preferably where at least one, preferably where at least two of the enzymes Protein tyrosine kinase Syk, Protein tyrosine kinase ZAP-70 and PDE-IV plays a role in mediating the inflammatory dermatological diseases. It is generally expected that such inflammatory dermatological diseases are caused by an initial hypersensitivity reaction in the skin, such as type-I allergy or type-IV allergy reactions in skin.

35 Accordingly, another aspect of the invention relates to the treatment of a dermatological disease, preferably an inflammatory dermatological disease and the invention provides a method for treating an inflammatory dermatological disease, in particularly eczemas, comprising topically administering to the skin of a subject a dermatological composition of this invention.

Still another aspect relates to the use of a dermatological composition of the invention for the preparation of a medicament intended to be topically applied to the skin for the treatment of an inflammatory dermatological disease, such as for the treatment of the inflammation of a dermatological disease, in particular for the treatment of eczemas.

According to the present invention, the inflammatory dermatological disease to be treated encompasses those where at least one of the enzymes Protein tyrosine kinase Syk, Protein tyrosine kinase ZAP-70 and PDE-IV plays a role in mediating the inflammatory dermatological diseases. It is generally expected that such inflammatory dermatological diseases are caused by an initial hypersensitivity reaction in the skin, such as type-I allergy or type-IV allergy reactions in skin.

Therefore, still another aspect of the invention relates to a method for the inhibition of one or more of the enzymes selected from Protein tyrosine kinase Syk; Protein tyrosine kinase ZAP-70 and/or PDE-IV in inflamed skin cells of a subject diagnosed with an inflammatory dermatological disease, comprising topically administering to the skin of said subject a dermatological composition of this invention.

Still another aspect of the invention relates to the use of a dermatological composition of the invention for the preparation of a medicament intended to be topically applied to the skin for the inhibition of one or more of the enzymes selected from Protein tyrosine kinase Syk; Protein tyrosine kinase ZAP-70 and/or PDE-IV in inflamed skin cells of a subject diagnosed with an inflammatory dermatological disease.

According to the underlying pharmacological principle of the invention, the administration of the dermatological composition to skin effectively alleviate, remove or prevent specific symptoms caused by the inflammation or the hypersensitivity reaction in a subject diagnosed or suffering from an inflammatory dermatological disease. For example, pruritus is a predominant and highly unpleasant symptom of many inflammatory diseases.

Therefore, an important aspect of the invention relates to the treatment or prevention of pruritus and optionally other significant symptoms associated with or caused by an inflammatory dermatological disease, such as particularly eczemas.

Accordingly, the invention provides a method for the alleviation, removal or prevention of one or more of the symptoms in skin selected from pruritus; erythema; and/or scaling in a subject having an inflammatory dermatological disease, such as particularly a subject

having eczema. The method comprises topically administering to the skin of a subject a dermatological composition of the invention.

A still further aspect of the invention relates to the use of a dermatological composition of the invention for preparation of a medicament intended to be topically administered to the skin for the alleviation, removal or prevention of one or more of the symptoms in skin selected from pruritus; erythema; and/or scaling in a subject having an inflammatory dermatological disease, such as particularly a subject having eczema.

- 10 In the context of the present invention, the term "an inflammatory dermatological disease" is meant to define a dermatological disease, where at least one of the enzymes selected from the group consisting of Protein tyrosine kinase Syk; Protein tyrosine kinase ZAP-70 and PDE-IV enzyme play a role in mediating the dermatological disease.
- 15 The phrase "where at least one of the enzymes selected from the group consisting of Protein tyrosine kinase Syk; Protein tyrosine kinase ZAP-70 and PDE-IV enzyme play a role in mediating the dermatological disease" is meant to define various dermatological diseases where over-expression or excessive amounts of these enzymes play a role. The following dermatological diseases are meant as non-limiting examples of such
- 20 dermatological diseases: acne vulgaris, adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema,
- 25 epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, ichthyosis vulgaris, infantile eczema, keratoconus, keratosis pilaris lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, rosacea,
- 30 scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.

The phrase "treating the inflammation of a dermatological disease" is meant to define that the treatment as described herein reduces, removes or prevents the inflammation associated with or caused by a dermatological disease. Characteristic signs of inflammation in a dermatological disease are oedema, erythema and scaling, which this invention reduces, removes or prevents.

The phrase "formulated for topical administration to skin" and topical administration is meant to define interchangeable terms that encompasses the formulation of the active ingredient of this invention (Oxaprozin or a closely related compound) into a dosage form that can be applied to skin of a subject and which result in the local presence of the active
5 ingredient in the skin. The phrase "local presence of the active ingredient in skin" is meant to include topical administration of the active ingredient to skin with the presumption that systemic uptake of the active ingredient is limited or nil. Thus, it is intended that less than 25% by weight, such as less than 20% by weight, such as less than 15% by weight, such as less than 10%, 8%, 5% and 3% by weight, of the topically administered active
10 ingredient enters the blood stream or is recovered in urine and faeces. Dosage forms for topical application to skin typically encompass emulsions (creams), ointments, gels, liniments, powders and solutions.

The term "skin cells" is meant to encompass cells present in stratum corneum, dermis and
15 epidermis. When considering inflammatory dermatological diseases, such cells may include cells that constitute the inflammation in skin, such as T-cells, macrophages, mast cells, Langerhans cells and neutrophils.

The term "skin" is meant to include skin of the entire embody including the scalp, the
20 forehead, the head, arms, legs, breast and so forth. The term "skin" is also meant to include various layers of the skin, such as stratum corneum, epidermis and dermis.

The term "subject" for purposes of treatment includes any subject, but is preferably a subject who is in need of the treatment of an inflammatory dermatological disease. For
25 purposes of prevention, the subject is any subject, and preferably a subject that is at risk of, or is predisposed to, developing an inflammatory dermatological disease. The subject is typically an animal, and yet more typically is a mammal. "Mammal", as used herein, refers to any animal classified as a mammal, including humans, domestic and farm animals, zoo, sports, or pet animals, such as dogs, horses, cats, cattle, etc. Preferably, the mammal is a
30 human. Typically, a subject is a human diagnosed or suffering from various forms of eczemas, such as contact dermatitis, atopic dermatitis and hand eczemas. In preferred embodiments the subject is a human, a dog, a cat or a horse.

The terms "treat", "treating" and "treatment" as used herein are meant to include
35 alleviating or abrogating an inflammatory dermatological disease or its attendant symptoms and alleviating or eradicating the cause of the disease itself.

The terms "prevent", "preventing" and "prevention", as used herein, refer to a method of delaying or precluding the onset of symptoms of an inflammatory dermatological disease, such as preventing the reoccurrence of inflammation or pruritus.

5 In presently interesting embodiments of the invention, the treatment or prevention of inflammatory dermatological diseases comprises inhibition of one or more of the enzymes Protein tyrosine kinase Syk; Protein tyrosine kinase ZAP-70 and/or PDE-IV in inflamed skin cells of said subject. As recognised by the present inventor, the treatment of an inflammatory dermatological disease is improved by inhibiting multiple targets rather than
10 one target, for which reason an improved embodiment of the invention preferably relates to the treatment of dermatological diseases, where at least two of the above-mentioned enzymes play a role, such as the Protein tyrosine kinase Syk and the Protein tyrosine kinase ZAP-70, the Protein tyrosine kinase Syk and the PDE-IV enzyme; the Protein tyrosine kinase ZAP-70 and the PDE-IV enzyme.

15

In order to provide a general treatment principle for dermatological diseases, such as eczemas, it may be advantageous to inhibit all of the above-mentioned enzymes.

Such interesting embodiments of the invention relates to the treatment of inflammatory
20 dermatological diseases where hypersensitivity reactions are part of their pathology, such as particularly type-IV or type-I allergy reactions. Currently interesting examples of such dermatological diseases are eczemas and dermatitis, such as contact dermatitis, atopic dermatitis and hand eczema.

25 The meaning of the word "eczema" is "flowing over" which describes some of the above inflammatory changes. The word eczema and dermatitis are used somewhat interchangeable because in both conditions similar inflammatory conditions occur in the skin.

30 Eczema refers to several conditions that share a pattern of changes in the surface of the skin. Eczema appears as an episode of skin inflammation that may present itching, scaling and erythema of the skin. When it develops into a long-term condition (chronic eczema), it leads to thickening skin, scaling, flaking, dryness and colour changes. There are many types of eczema, depending on the cause, shape and location of the rash. Most are related
35 to allergies or to contact with irritating chemicals. Some are associated with or caused by underlying medical conditions that cause fluid retention in the legs.

The term "dermatitis" is meant to define inflammation that affects the epidermis and the superficial dermis and is characterised by featuring red and hot skin. Some times, the

dermatitis further features oedema producing intradermal vesicles; weeping of fluid on to the surface, crusting, scaling and fissuring.

Eczemas are divided into endogenous eczemas and exogenous eczemas. Endogenous
 5 eczemas encompasses at least atopic dermatitis including various forms thereof (infantile eczema, childhood eczema, adult eczema, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris), pompholyx, discoid eczema and nummular eczema. Exogenous eczemas encompass at least allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, hand eczema. Additionally, the term "eczema" may also encompass stasis dermatitis, asteatotic eczema, lichen simplex
 10 chronicus, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.

Thus, in presently interesting embodiments of the invention, the dermatological disease refers to various types of eczemas which at least encompass the following conditions: atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, child hood eczema, adult eczema,
 15 keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris, hand and foot dermatitis, keratoconus, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, over-treatment dermatitis, asteatotic eczema, stasis dermatitis, lichen simplex chronicus, prurigo nodularis, seborrheic dermatitis, seborrhea and psoriasis.

20 In more preferred embodiments of the invention, the dermatological disease refers to atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, child hood eczema, adult eczema, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris, hand and foot dermatitis, keratoconus, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, over-treatment dermatitis and hand eczema.

25

According to the underlying pharmacological principle of this invention, methods and uses of the invention comprise inhibition of one or more of the enzymes selected from the group consisting of Protein tyrosine kinase Syk; Protein tyrosine kinase ZAP-70 and PDE-IV enzyme in inflamed skin cells of a subject diagnosed with or suffering from or in the risk of
 30 developing an inflammatory dermatological disease.

According to the invention, a dermatological composition can also be applied for the preparation of a medicament for the treatment of pruritus in skin. That is to say that the invention also embodies a method for treating pruritus in skin, comprising administering to
 35 skin of a subject in need thereof the dermatological composition of this invention.

The term "pruritus" is interchangeable with the term "itch" and defines a well known sensory state associated with the desire to scratch. The sensory state associated with pruritus is different from that of pain although pruritus and pain can be produced by a

variety of chemical, mechanical, thermal or electrical stimuli. Itch and pain differ in that (1) itch, unlike pain, can only be evoked from the superficial layers of skin, mucosa, and conjunctiva, and (2) itch and pain usually do not occur simultaneously from the same skin region. For example, the application of histamine to skin produces itch but not pain.

5 Furthermore, itch and pain are treated by different pharmacologically principles in that itch appears to be insensitive to opiate and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) treatment, both of which are effective in treating pain. Finally, itch occurs only in the skin; pain arises from deeper structures as well. Pruritus may be localised in various well defined areas of the skin, such as skin of the ankle, wrist, lips, hands, chest and the like, or it

10 might be general pruritus not localised in a particular part of the skin.

Pruritus is often a predominant symptom of the above-mentioned eczemas and the present inventor has demonstrated complete relief of this symptom in subjects suffering from various types of eczemas mentioned herein, particularly contact dermatitis and atopic

15 dermatitis. Furthermore, the pruritus associated with insect bite was completely alleviated following topical application of the dermatological composition.

Generally spoken pruritus may be associated with a plethora of dermatological diseases, irrespective of their nature or to what extent inflammation or hypersensitivity reactions are

20 part of the pathology. Non-limiting examples on such dermatological diseases are: acne vulgaris, adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions,

25 dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, ichthyosis vulgaris, infantile eczema, keratoconus, keratosis pilaris lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma

30 gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, rosacea, scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.

35 Dermatological causes of pruritus often relates to hypersensitivity reactions in skin or allergic reactions, such a type-I or type-IV allergy reactions in skin. Thus, pruritus may be associated with atopic dermatitis and the various types thereof (atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, childhood eczema, adult eczema, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris, hand and foot dermatitis, keratoconus, pompholyx, discoid

eczema, nummular eczema) and allergic contact reactions, such as with contact dermatitis and the various types thereof (allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and over-treatment dermatitis).

5 Typically, pruritus is an unpleasant symptom of insect bites and stings, bullous pemphigoid, cutaneous T-cell lymphoma, dermatitis herpetiformis, folliculitis, lichen planus, lichen simplex chronicus, pediculosis (lice infestation), prurigo nodularis, psoriasis, scabies, sunburn, urticaria and xerotic eczema.

10 Therefore, in one preferred embodiment of the invention, the treatment of pruritus in skin is associated with or caused by insect bites (such as insect bite inflammation), insect stings, bullous pemphigoid, cutaneous T-cell lymphoma, dermatitis herpetiformis, folliculitis, lichen planus, lichen simplex chronicus, pediculosis (lice infestation), prurigo nodularis, scabies, sunburn, and urticaria.

15 Still other embodiments refer to the treatment or prevention of eczemas and dermatitis which do not typically involve a hypersensitivity reaction, such as asteatotic eczema including senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.

20 In still further embodiments of the invention pruritus is a symptom of:

1) heat exposure, such as resulting in cholinergic urticaria (response to hot bath, fever, exercise) and miliaria rubra (prickly heat);

25 2) occupational exposure, such as caused by fibreglass, glyceryl monothioglycolate, methyl methacrylate (e.g., plexiglas), potassium dichromate in cements and dyes, rosins or epoxy resins in adhesives and rubber;

30 3) systemic medications such as with antifungal agents like fluconazole (Diflucan), itraconazole (Sporanox), ketoconazole (Nizoral), Aspirin, B vitamins, including niacinamide, drug hypersensitivity to rifampin (Rifadin), vancomycin (Vancocin), nitrates (food preservatives), quinidine and spinal narcotics (pruritus affecting face, neck, and upper chest);

35 4) water exposure, such as resulting in aquagenic pruritus (associated with polycythemia vera, itching within 15 minutes of any water contact) , cholinergic urticaria (response to

warm water), polycythemia vera, swimmer's itch (seven-day eruption after freshwater swimming).

Thus, in other relevant embodiments of the invention pruritus is associated with or caused
5 by systemic medications and water exposure.

Furthermore, pruritus can be caused by an underlying systemic disease. A wide variety of systemic diseases can cause generalized pruritus without diagnostic skin lesions.

10 Therefore, the invention embodies the treatment of pruritus associated with or caused by a systemic diseases selected from diabetes, hyperthyroidism, hypothyroidism, disorders of the parathyroid gland, carcinoid syndrome, hepatic disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis, obstructive jaundice (in biliary tract or extrahepatic), primary biliary cirrhosis, drug induced cholestasis, chronic renal failure, uraemia, polycythaemia vera, iron
15 deficiency, Hodgkin's Disease, Mycosis fungoides, Lymphosarcoma, Chronic leukaemia, Myelomatosis, Paraproteinaemia, Mast cell disease, HIV, Sezary's syndrome (T-cell lymphoma), leukaemia, multiple myeloma, Waldenström's macroglobinaemia, mycosis fungoides, benign gammopathy, systemic mastocytosis, haematological and lymphoproliferative disorders, carcinomatosis, adenocarcinoma and squamous cell
20 carcinoma of various organ, tumour of brain, multiple sclerosis and brain tumours.

Furthermore, the invention provides dermatological compositions further comprising a dermatological treatment agent to improve the effect of the Oxaprozin or a closely related compound.

25

Typical examples on dermatological treatment agents are antihistamines, anti-bacterial agents, anti-fungal agents, anti-pruritus agents, anti-viral agents, agents for combating parasites, steroidal anti-inflammatory agents, non-steroidal anti inflammatory agents, anaesthetic agents, keratolytic agents, agents for combating free radicals, metal chelating
30 agents, antidandruff agents, anti-acne vulgaris agents, substance P or bradykinin antagonists or NO-synthase inhibitors.

The invention is further described by the examples.

35 Example 1 describes a typical formulation of a dermatological composition of Oxaprozin in the form of its water-soluble salt (mono-ethanolamine salt) and the formation of the water-soluble salt of Oxaprozin.

Examples 2, 3 and 4 demonstrate the beneficial effect of topical application of Oxaprozin (as a water-soluble salt) in treating pruritus associated with contact dermatitis, atopic dermatitis, insect bite inflammation and psoriasis, respectively.

- 5 Example 5 demonstrates the new pharmacological properties of Oxaprozin, which could not be demonstrated for Bufexamac that only inhibits the PDE-IV enzyme.

Example 6 demonstrates the significant effect of Oxaprozin in preventing and treating experimental contact dermatitis in a dose related manner and with stronger effect than
10 observed with Betamethasone 17-valerate.

Example 7 demonstrates that Oxaprozin is able to inhibition the formation of ear oedema in an experimental contact dermatitis model, but that no effect could be observed for Bufexamac.

15

Example 8 demonstrates that Oxaprozin are safe when applied topically to skin and do not cause sensitization reactions, photo toxicity or acute dermal irritation even when applied in high dose.

- 20 Example 9 demonstrates that an emulsion of Oxaprozin (Example 1) has good cutaneous tolerance even when applied consecutively in a concentration of 5% for 28 days.

Examples 10 and 11 refer to the clinical assessment of the effect of Oxaprozin in the treatment of hand eczema and contact dermatitis, respectively.

25

EXAMPLES

Example 1

The monoethanolamine salt of Oxaprozin was prepared according to the following

5 advantageous method:

10.0 g Oxaprozin was dissolved in 230 ml ethyl acetate under mild heating.

2.3 g of monoethanolamine was dissolved in 30 ml ethyl acetate and added to the Oxaprozin solution under agitation. After a few seconds, a significant precipitation could be
10 observed. The solution was allowed to cool for 60 minutes and the salt was collected by filtration and dried.

A topical pharmaceutical composition according to the invention was prepared by dissolving 2.5% or 5.0% of the monoethanolamine salt of Oxaprozin in the water phase of

15 the topical emulsion with the following composition (w/w):

Hydrophobic phase

	Tween 80 TM (Polyoxyethylene sorbitan monooleate)	1%
	Span 60 TM (emulsifier of the sorbitan ester type)	2%
20	Medium chain triglycerides (MCT)	20%
	Petrolatum, white	10%
	Paraffin, light	10%
	Cetanol	4%

25 Hydrophilic phase

	Oxaprozin monoethanolamine salt	2.5%
	Water	42.5%
	Xanthan gum	0.5%
	Glycerol	2 %
30	Propylenglycol	2%
	Benzylalcohol	0.5%

The emulsion was prepared by first heating the lipophilic phase and some of the hydrophilic phase (xanthan gum and water) to 70 degrees Celsius, and mixing them. The
35 remaining hydrophilic phase is heated to 50°C and added subsequently cooling them under agitation.

Example 2

A 71 year old male subject had been suffering from irritant contact dermatitis for more than 5 years. The dermatitis was usually situated on the legs. The symptoms of the dermatitis was erythema, scaling and significant pruritus.

- 5 During the last 5 years the subject had regularly been treated with strong topical steroids with a relatively good therapeutic effect on the erythema, but with no short term effect on the pruritus. During an aggravation of the dermatitis associated with a strong itch, the subject initiated a treatment with the emulsion according to example 1 containing 5.0% of the monoethanolamine salt of Oxaprozin. The subject experienced an immediate and
- 10 complete alleviation of the pruritus 20 minutes after application of the emulsion of example 1. To maintain this level of efficacy, the subject had to reapply the emulsion three times daily the first day and twice daily during the next two weeks, where the erythema and scaling were gradually reduced. After 14 days of treatment the erythema had completely gone and the treatment was stopped. Two weeks later the erythema had still
- 15 not reappeared. This indicates a surprisingly good therapeutic effect not only on the pruritus, but also on the underlying disease.

- A 3½ year old female had been suffering from atopic dermatitis for at least 2 years. The
- 20 dermatitis was present in the face and on more than 30% of the body and was characterised by erythema and extensive pruritus. The subject had periodically been treated with hydrocortisone ointment or pimecrolimus cream with some effect on the erythema, but with no short term effect on the pruritus.
- During an aggravation of the dermatitis with extensive pruritus, the subject was treated
- 25 with the emulsion according to example 1 containing 2.5% of the monoethanolamine salt of Oxaprozin. 15 minutes after application of the emulsion, the subject experienced a complete alleviation of the pruritus, which lasted 8 hours. During the next week the treatment was repeated when needed, 1-3 times daily and every time a complete recovery from pruritus was observed. During the week of treatment a significant improvement of
- 30 erythema was also observed indicating a surprisingly good therapeutic effect not only on the pruritus, but also on the underlying disease.

Example 3

- A 37 year old female, which previously had experienced insect bite inflammation in skin
- 35 with pruritus and oedema as predominant symptoms, was treated with the emulsion according to example 1 containing 2.5% of the monoethanolamine salt of Oxaprozin following an insect bite by a mosquito. This treatment completely alleviated the pruritus after 20 minutes of application of the emulsion and the oedema disappeared overnight.

Contrarily, treatment of previous mosquito attacks with hydrocortisone ointment did not satisfactorily reduce pruritus and oedema.

Example 4

- 5 A 32 year old male subject had been suffering from plaque psoriasis for more than two years. The disease was apparent on the elbows with erythema, scaling and significant pruritus. During an aggravation of the symptoms the subject initiated a week of twice daily treatment with the emulsion according to claim 1 containing 5.0% of the monoethanolamine salt of Oxaprozin. The subject experienced an immediate and
- 10 significant relief of pruritus after the first treatment. This level of efficacy was maintained for the entire week of treatment. Furthermore a significant reduction of erythema and scaling was observed. Again this indicated a surprisingly good therapeutic effect not only on the pruritus, but also on the underlying disease.

15 Example 5

The anti-inflammatory potential of Oxaprozin was determined by evaluating the inhibitory activity of Oxaprozin against the enzymes *Phosphodiesterase PDEIV*, *Protein Tyrosine Kinase SYK* and *Protein Tyrosine kinase ZA70 (ZAP-70)*. The enzyme assays were conducted by MSD Pharma Services.

20

The following concentration of Oxaprozin (as the monoethanolamine salt) resulted in 50% inhibition of the following enzymes (IC_{50});

Enzyme	MDS Pharma Service No:	IC_{50}
Phosphodiesterase PDE IV	154000	22 μ M
Protein Tyrosine Kinase, SYK	155761	28 μ M
Protein Tyrosine Kinase, ZA70 (ZAP-70)	155987	38 μ M

- 25 In comparison, Bufexamac only exhibits inhibitory effect on the PDE-IV enzyme.

Example 6

Screening for Anti-inflammatory Effect in the Oxazolone induced Mouse Ear Oedema

30 Assay.

The anti-inflammatory activity of Oxaprozin was assessed by topical administration of Oxaprozin to oxazolone induced ear inflammation in mice. This screening method is commonly employed for screening and evaluation of anti-inflammatory drugs, in particular

with respect to the inflammation seen in contact dermatitis. Betamethasone-17 valerate was used as the positive control.

- Oxaprozin in the form of the monoethanolamine salt was administered topically as a
 5 dilution in acetone in a quantity of 250-1000µg/ear. Betamethasone was administered topically in quantities of 20µg/ear. Betamethasone was applied in the commercial form Celeston valerate @ 0.1%.

Test Procedure

10 Day 0

All groups were immunised with 20 µl oxazolone, 1.6% in ethanol 96% (w/v) on the left and the right ear.

Day 7

- 15 The ear thickness of all mice on both the left and right side was measured with an electronic measuring gauge. All groups were challenged with 20 µl oxazolone (1.6% in ethanol 96% (w/v)) on the left ear and the right ear. Vehicle (acetone) or test article solutions were administered 20 minutes before and 20 minutes after oxazolone challenge.

20 Day 8

24 hours after oxazolone challenge the ear thickness of all mice was measured with an electronic measuring gauge.

The groups, doses and animal numbers will be as follows:

25

Group	Drug	Dose	Animal numbers
1	Vehicle, acetone	-	1-10
2	Monoethanolamine Oxaprozin	1000µg/ear	11-20
3	Monoethanolamine Oxaprozin	500µg/ear	21-30
4	Monoethanolamine Oxaprozin	250µg/ear	31-40
5	Betamethasone 17-valerate	20µg/ear	41-50

- Mean thickness of the ears and standard deviations were calculated. Ear swelling was calculated as the difference between the ear thickness day 7 and day 8. Percent inhibition
 30 of the ear swelling was assessed as the difference between the mean ear swelling of group 1 and the mean ear swelling of groups 2 to 5 expressed in percent.

Statistics

Differences in ear swelling between the vehicle treated group and the other groups were tested for significance employing a non-parametric statistical method of analysis, the Mann-Whitney U test. The required level of significance was $p < 0.05$.

5

Results

The oxazolone challenge caused an inflammation in the ears, which was significant in the vehicle treated group after 24 hours since the ears were swollen and bright red. The test articles to some extent prevented the reaction. No adverse reactions to any of the test

10 articles were observed.

Ear swelling

The various concentrations of the test articles inhibited the ear swelling as shown in the table below:

15

Drug	Dose	% inhibition of ear swelling	Mann-Whitney U test
Vehicle, acetone	-	-	-
Monoethanolamine Oxaprozin	1000µg/ear	95	$P < 0.001$
Monoethanolamine Oxaprozin	500µg/ear	77	$P < 0.001$
Monoethanolamine Oxaprozin	250µg/ear	53	$P < 0.001$
Betamethasone 17-valerate	20µg/ear	66	$P < 0.001$

Conclusion

The Oxaprozin monoethanolamine salt of the invention displayed a dose dependent and highly significant inhibition of ear swelling. The inhibition observed with the highest dose was significantly stronger than the inhibition obtained with Betamethasone 17-valerate in its clinically used dose level.

The data indicate that the Oxaprozin monoethanolamine salt of the invention has a strong suppressing effect on contact dermatitis.

25 **Example 7**

Comparison of Oxaprozin and Bufexamac in the Oxazolone induced Mouse Ear Oedema Assay.

The anti-inflammatory activity of Oxaprozin in comparison to Bufexamac was assessed using the same test method as described in Example 6. Both test articles were applied in a dose of 500 µg/ear and dissolved in 96% ethanol. Betamethasone, as the positive control was administered topically in quantities of 20µg/ear.

5

Results:

Oxaprozin showed a statistically significant inhibition of the formation of ear oedema, but Bufexamac did not inhibit the formation of ear oedema at all.

10

Example 8

Acute dermal irritation

A sample of Oxaprozin as the monoethanolamine salt was prepared in two concentrations (2.5% and 5% by weight) by dilution with water and tested for acute dermal irritation.

Procedure:

The sample was applied at a dose of 0.5 mL, on an undamaged skin area of the right flank of each animal. The patch was secured in position with a strip of surgical adhesive

20

tape. On the left flank an untreated area served as the control.

The skin reactions were evaluated after 1 hour and then after 24, 48 and 72 hours following removal of the patch according to the following grading scale:

25

Grading scales:
Erythema (0: No erythema, 1: Slight (barely perceptible) erythema, 2: Definite erythema, 3: Moderate to severe erythema, 4: Severe erythema (purple) with formation of eschars (deep lesions) preventing erythema from being grading).

30

Oedema (0: No oedema, 1: Very slight (barely perceptible) oedema, 2: Slight oedema (contour clearly defined), 3: Moderate oedema (thickness), 4: Severe oedema (thickness greater than 1 mm, surface larger than zone of application)

Results:

35

With respect to Oxaprozin (2.5% by weight), no cutaneous reactions (erythema and oedema) were observed irrespective of the examination time.

With respect to Oxaprozin (5% by weight), only a slight erythema on the treated area at the reading time 1 hour was observed. This reaction was totally reversible between the 2nd and the 3rd day of the test.

5 Photo toxicity:

Test for photo toxicity is carried out to evaluate the risk of cutaneous reactions on the guinea pig following exposure to ultraviolet radiation.

Procedure:

- 10 Oxaprozin (supplied as its monoethanolamine salt) was diluted in water to produce solutions containing either 2.5% or 5% by weight of the Oxaprozin salt. The solution was applied at a dose of 0.5 mL over the whole right-hand flank of each guinea pig. Thirty minutes after the treatment, the animals were subjected to ultraviolet radiations (UV-B first and then UV-A).

15

The animals were irradiated with the irradiation source VLX 3W (Biotronic, Vilbert Lourmat) at the Maximal Non Erythemateous Dose (M.N.E.D) 7000 J/cm² for UV-A and 150mJ/cm² for the UV-B.

20 Results:

A macroscopic evaluation of the cutaneous reactions (erythema and oedema) was conducted 24 and 48 hours after irradiation. No macroscopic cutaneous reaction was attributable to photo irritation as compared with the reactions noticed on the reference sites (8-Methoxypsoralen: positive reference and product alone: negative reference). Thus,

- 25 Oxaprozin is not phototoxic.

Skin Sensitization

Test for skin sensitization is carried out according to the Magnusson and Kligman method (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) and in accordance with O.E.C.D. Guideline N°

- 30 406 of July 17th, 1992, and the test method B.6 of the 96/54 E.E.C Directive.

Procedure:

Oxaprozin (supplied as its monoethanolamine salt) was diluted in water to produce solutions containing 2.5% by weight of the Oxaprozin salt.

35

Albino guinea pigs of Dunkin-Hartley strain were exposed to the test item after an acclimatisation period of at least five days.

The Maximum Non Necrotizing Concentration (M.N.N.C.) was determined by injecting by intradermal route the following concentrations: 2.5%, 1.25%, 0.625%, 0.3125%, 0.1562% and 0.078% diluted in physiological saline solution.

- 5 Pre-Maximum Non Irritant Concentration (pre-M.N.I.C.) was determined by application of the test item under an occlusive dressing during 24 hours, at the following concentrations: 2.5%, 1.25%, 0.625%, 0.3125% diluted in physiological saline solution.

- Maximum Non Irritant Concentration (M.N.I.C.) was determined by initially establishing an
10 Induction phase by intradermal injection with a physiological saline solution and by topical application of distilled water followed by a 18-day rest phase. In the challenge phase where the test item is under occlusive dressing for 24 hours, the test item was applied to the skin of the Albino guinea pigs at the following concentrations: 2.5%, 1.25%, 0.625%, 0.3125% diluted in physiological saline solution.

15

Results:

- No macroscopic cutaneous reactions attributable to allergy was recorded during the examination following the removal of the occlusive dressing (challenge phase) from the animals of the treated group. No cutaneous intolerance reaction was recorded in animals
20 from the negative control group. Thus, Oxaprozin monoethanolamine salt is found to not causing sensitization reactions.

Example 9

- Cutaneous tolerance of an emulsion (Example 1) containing Oxaprozin (as the
25 monoethanolamine salt) 2.5% and 5% by weight, respectively, was tested by daily application at a dose of 2 ml per animal per day for 28 consecutive days on undamaged skin of rabbits.

- Macroscopic cutaneous examinations were performed daily during the 28 days just before
30 the daily application of the emulsion. Skin erythema, oedema, dryness, elasticity and skin fold thickness were assessed.

- The results obtained showed slight erythema and oedema after some days of treatment but was totally reversed before the 19th and 10th day, respectively. Dryness was noted
35 too in the beginning of the treatment and there was also observed slight skin fold thickening. The investigator concluded that the emulsion, both in 2.5% and 5% concentration, presented good dermal cutaneous tolerance after repeated application for 28 days.

Example 10

The efficacy of Oxaprozin or a related compound to treat and prevent hand eczema can be tested in a blinded treatment with the study preparation or vehicle twice daily for 4 weeks in 2 treatment groups with chronic hand dermatitis. Half of the patients will be treated with a cream formulation of Oxaprozin, e.g. Oxaprozin monoethanolamine salt in a concentration of 2.5% and the second half with the cream vehicle. Clinical assessment will be performed on day 1 prior to the first treatment (baseline) and following 1, 2, 3 and 4 weeks of treatment. Additionally the patients will answer a questionnaire for determination of the Dermatology Life Quality Index, a patient global assessment will be performed. The dosage to be applied is approximately 25 mg per day and the total dosage amounts to approximately 700 mg.

The clinical assessment can be done according to the HECSI scoring system that is an objective and accurate assessment of the severity of hand eczema. It incorporates both the extent and the intensity of the disease. Each hand is divided into five areas (fingertips, fingers (except the tips), palms, back of hand and wrists). For each of these areas the intensity of each of the clinical signs erythema, induration/papulation, vesicles, fissuring, scaling and oedema is graded on the following four point scale:

0 = no skin changes, 1 = mild disease, 2 = moderate, 3 = severe

For each location (total of both hands) a score from 0 to 4 is given for the extent of clinical symptoms with respect to the percentual affected area:

0 = 0 %, 1 = 1 - 25 %, 2 = 26 - 50 %, 3 = 51 - 75 %, 4 = 76 - 100 %

Finally the score given for the extent at each location is multiplied by the sum of the intensity of each clinical feature (Erythema (E), Infiltration/papulation (I), Vesicles (V), Fissures (F), Scaling (S), Oedema (O)).

Example 11

The efficacy of Oxaprozin or a related compound to treat and prevent contact dermatitis can be assessed clinically in humans in a randomized, controlled double-blind study using test persons with known nickel allergy and with healthy skin in the test area. According to a standard procedure, at least three test fields of healthy skin located on the back are assigned to each test person, in which fields' allergy is provoked by application of nickel II sulfate vaseline and test medication is applied in order to test efficacy. The test medication can be a cream formulation of Oxaprozin, e.g. Oxaprozin monoethanolamine salt in a concentration of 2.5% or 5% where the daily dose applied to the test field is approximately 15 mg and 40 mg, respectively. As positive control can be used

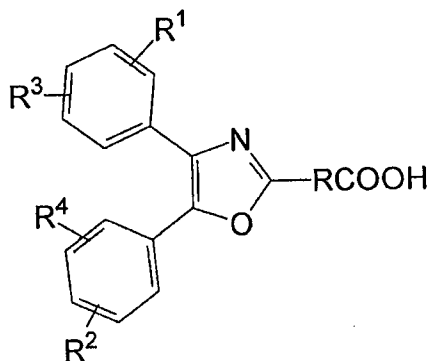
Betamethasone 17- valerate Cream 0.1%, where the daily dose applied is approximately 0.6 mg Betamethasone/day. Furthermore, active ingredient-free vehicle is also tested. On day 1, study medication, positive control and vehicle is applied to test fields (= pre-treatment) in that approximately 200 µl of each study preparation will be applied to the
5 respective test fields, for example by using special test chambers (Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finland, 18 mm inside in diameter).

On the consecutive day the pre-treated test fields will be treated with two concentrations of nickel II sulfate vaseline to induce an allergic reaction or with vaseline for 1 hours. The treatment with the different concentrations of nickel II sulfate vaseline will be performed in
10 an smaller area in the middle of the defined pre-treated test fields using smaller test chambers, e.g. Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finland, 12 mm inside in diameter. Approximately 30 µl nickel II sulfate vaseline or vaseline will be used. After this induction the efficacy of preventative treatment with the study preparations will be assessed. On study day 4 to 7 the test fields will be treated as described for day 1 with the study
15 preparations once daily to assess the efficacy in the treatment of contact dermatitis. The extent of epidermal barrier impairment measured by TEWL, skin redness measured by chromametry and clinical skin condition evaluated by scoring will be determined. In addition photo documentation will be performed. Clinical assessment will be performed according to the following score:
20 0 = no reaction, 1 = erythema, but no induration, 2 = erythema, induration, discrete papules possible, 3 = erythema, induration, papules, vesicle, 4 = erythema, induration, confluent vesicle.

Transepidermal water loss (evaporimetry) is a widely used non-invasive method for
25 evaluation of skin impairment. The epidermis of healthy intact skin represents a barrier that minimizes external water loss. Any impairment of this barrier results in an increase of permeability to water with a corresponding increase of TEWL. Increased TEWL values are to be expected in the lesional test fields in subjects with allergic reactions induced by the treatment with nickel II sulfate vaseline.

Claims

1. A dermatological composition comprising:
 Oxaprozin or a closely related compound provided in a form of a water-soluble salt,
 5 wherein the closely related compound is defined by the general formula I:



I

and

- ii) a vehicle comprising one or more dermatologically acceptable ingredient(s) or
 10 carrier(s), wherein
 R is selected from C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, and C₂₋₃-alkynyl and R is optionally
 derivatized by substitution of one hydrogen atom with CN, halogen OH, NH₂ and NO₂;

- 15 R¹ and R² independently designate radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-
 alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxyl, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, CN, halogen, OH, OR¹,
 NH₂, NHR¹, NR¹R², NO₂, HSO₂ and R⁷-SO₂;

R³ and R⁴ independently designate radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-
 alkenyl;

- 20 R⁵ designate radicals selected from OH, OR⁶, NH₂, NHR¹, NR¹R², SH and SR⁶;

R⁶ designate radicals selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl and aryl;

- 25 R⁷ designate radicals selected from C₁₋₆-alkyl, aryl, NH₂, NHR¹ and NR¹R²;

R¹ and R² designate the same or different group selected from C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-
 alkenyl; and

"aryl" means phenyl or mono-substituted phenyl wherein one hydrogen have been replaced by substituents selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkoxyl, CO, CHO, CN, halogen, OH, NH₂ and NO₂;

5 and wherein the oxygen of the oxazole ring optionally is replaced with sulfur (S) to provide a thiazole ring.

2. The composition according to claim 1, wherein the salt is a base addition salt selected from Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Cu⁺, Zn⁺, Mn⁺, alkylphenylamine, ammonia,
10 2-aminoethanol, aminopyrimidine, aminopyridine, arginine, benethamine, benzathine, betaine, caffeine, choline, deanol, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, glycinol, hydrabamine, imidazol, isopropylamine, meglumine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine,
15 procaine, purine, pyrrolidine, theobromine, thiamine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, spermidine, glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, norleucine, tyrosine, cystine, cysteine, methionine, proline, hydroxy proline, histidine, omithine, lysine, arginine, serine, threonine, phenylalanine and guanidine salts.
- 20 3. The composition according to claim 1, wherein the salt is a base addition salt formed wherein the base is an organic amine having a pKa in the range between 8 and 12.
4. The composition according to claim 1, wherein the salt is the 2-aminoethanol salt of
25 Oxaprozin or a closely related compound.
5. The composition according to any of the preceding claims, wherein the water-soluble salt of Oxaprozin or a closely related compound is in an amount ranging between 0.5% and 10% by weight of the composition.
- 30 6. The composition according to any one of the claims 1 to 4, wherein the water-soluble salt of Oxaprozin or a closely related compound is in an amount of about 2.5% by weight.
- 35 7. The composition according to any one of the claims 1 to 4, wherein the water-soluble salt of Oxaprozin or a closely related compound is in an amount of about 5% by weight.

8. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the pH ranges between 6.5 and 7.8.
9. The composition according to any one of the claims 1 to 7, wherein the pH of the hydrophilic phase ranges between 6.5 and 7.8.
10. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the vehicle further comprising at least 30 % by weight of a hydrophobic phase comprising a fatty component and/or an oily component.
11. The composition according to claim 10, wherein the fatty component is selected from the group consisting of beeswax, paraffin, petrolatum, triglycerides, sorbitan esters of fatty acids, solid macrogols and condensation products between sorbitan esters of fatty acids and ethylene oxide.
12. The composition according to claim 10, wherein the oily component is selected from the group consisting of almond oil, castor oil, cacao butter, coconut oil, corn oil, cottonseed oil, linseed oil, olive oil, palm oil, peanut oil, poppy seed oil, rapeseed oil, sesame oil, soybean oil, sunflower oil, and teaseed oil), mineral oils, fatty oils, liquid paraffin, mineral oil, isopropyl myristate, beewax, cottonseed oil, cetosteraryl alcohol, lanolin, white soft paraffin, yellow soft paraffin, canola oil, cetyl alcohol (cetanol), peanut oil, oleic acid, isopropyl palmitate, castor oil, stearyl alcohol, jojoba oil, stearic acid and silicone oils.
13. The composition according to any one of the preceding claims formulated as an emulsion, a gel, a solution, a liniment, an ointment, a spray, an aerosol or a powder.
14. The composition according to any one of the claims 1 to 12, wherein the vehicle is an emulsion.
15. The composition according to claim 14, wherein the emulsion comprises a non-ionic emulsifier.
16. The composition according to claim 15, wherein the non-ionic emulsifier is selected from the group consisting of polyol esters including glycols and glycerol esters; sorbitan derivatives including sorbitan esters of fatty acids and polyoxyethylene sorbitan esters; polyoxyethylene esters; polyoxyethylene ethers; poloxamers; nonylphenyl ethers.

17. The composition according to claim 15, wherein the non-ionic emulsifier is selected from the group consisting of sorbitan esters of fatty acids and polyoxyethylene sorbitan esters.
- 5 18. The composition according to claim 15, wherein the vehicle comprises from 30% to 80% by weight of a hydrophilic phase comprising between 80 and 95% by weight of water, a thickener and optionally a hydrophilic solvent; and
from 20 % to 70 % by weight of a hydrophobic phase comprising a fatty component,
an non-ionic emulsifier or a mixture of non-ionic emulsifiers, optionally one or more
10 oily components, and optionally one or more lipophilic solvents.
19. The composition according to any one of preceding claims, wherein the closely related compound is selected from the group consisting of
- 15 4,5-diphenylthiazol-2-yl- propionic acid;
4,5-diphenyloxazol-2-yl-acrylic acid;
4,5-diphenyloxazol-2-yl-acetic acid;
4,5-di-(4'-chlorophenyl)-oxazol-2-yl-propionic acid;
4-(4'-bromophenyl)-5-phenyloxazole-2-yl-propionic acid;
4-(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-2-oxazole propanoic acid;
20 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolepropionic acid;
4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-2-oxazoleacetic acid;
4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
[4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-dichlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
[4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
25 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
[4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
[4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
[4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid;
[4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
30 [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetic acid;
[4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
[4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid;
4-[4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl] -alpha-bromoacetic acid;
35 5-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2-oxazole-2-yl propionic acid;
5-(4'-fluorophenyl)-4-phenyloxazole-2-yl-propionic acid;
5-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2-oxazole propanoic acid;
5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolepropionic acid;

- [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid;
 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetic acid;
 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid;
 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid;
 5 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropionic acid; and a
 pharmaceutically acceptable salt thereof.
20. A salt between 2-aminoethanol and Oxaprozin or a derivative thereof, wherein the
 derivative thereof is defined by the general formula I in claim 1 and wherein R¹, R²,
 10 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹, R², "aryl" and bioisoster are as defined in claim 1.
21. Use of a dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 19 for the
 preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory dermatological
 15 disease in a subject.
22. The use according to claim 21, wherein the inflammatory dermatological disease is
 associated with or caused by a hypersensitivity reaction in the skin.
- 20 23. The use according to claim 21, wherein the inflammatory dermatological disease is
 associated with or caused by a type-I allergy or type-IV allergy reaction in the skin.
24. The use according to claim 21, wherein the inflammatory dermatological disease is
 selected from the group consisting of acne vulgaris, adult eczema, alopecia, allergic
 25 contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema,
 atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema,
 chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid
 eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis
 herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa,
 30 erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and
 foot dermatitis, ichthyosis vulgaris, infantile eczema, keratoconus, keratosis pilaris
 lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-
 treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea,
 pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, rosacea, scabies,
 35 seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis,
 subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of
 systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.

25. The use according to claim 21, wherein the inflammatory dermatological disease is eczema.
26. The use according to claim 25, wherein eczema is selected from the group consisting of atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, child hood eczema, adult eczema, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris, hand and foot dermatitis, keratoconus, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, over treatment dermatitis, hand eczema, asteatotic eczema, stasis dermatitis, lichen simplex chronicus, seborrheic dermatitis, seborrhea and psoriasis.
27. Use of the dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 19 for the preparation of a medicament for the treatment of pruritus in skin of a subject.
28. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological disease.
29. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by a hypersensitivity reaction in skin.
30. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by type-IV or type-I allergy reaction in skin.
31. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological disease selected from the group consisting of acne vulgaris, adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, ichthyosis vulgaris, infantile eczema, keratoconus, keratosis pilaris lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, rosacea, scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.

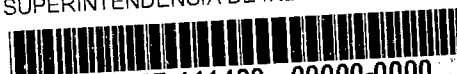
32. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by eczema.
- 5 33. The use according to claim 32, wherein eczema is selected from the group consisting of atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, child hood eczema, adult eczema, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris, hand and foot dermatitis, keratoconus, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and over treatment dermatitis.
- 10 34. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by asteatotic eczema, senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.
- 15 35. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological diseases selected from the group consisting of insect bite inflammation, bullous pemphigoid, cutaneous T-cell lymphoma, dermatitis herpetiformis, folliculitis, lichen planus, lichen simplex chronicus, pediculosis, prurigo nodularis, scabies, sunburn and urticaria.
- 20 36. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by systemic medications.
- 25 37. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by exposure to water.
- 30 38. The use according to claim 27, wherein pruritus is associated with or caused by a systemic disease selected from the group consisting of diabetes, hyperthyroidism, hypothyroidism, disorders of the parathyroid gland, carcinoid syndrome, hepatic disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis, obstructive jaundice (in biliary tract or extrahepatic), primary biliary cirrhosis, drug induced cholestasis, chronic renal failure, uraemia, polycythaemia vera, iron deficiency, Hodgkin's Disease, Mycosis fungoides, Lymphosarcoma, Chronic leukaemia, Myelomatosis, Paraproteinaemia, Mast cell disease, HIV, Sezary's syndrome (T-cell lymphoma), leukaemia, multiple
- 35 myeloma, Waldenström's macroglobinaemia, mycosis fungoides, benign gammopathy, systemic mastocytosis, haematological and lymphoproliferative disorders, carcinomatosis, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of various organ, tumour of brain, multiple sclerosis and brain tumours.

39. The use according to any of claims 21 to 38, wherein the subject is a human, a dog, a cat or a horse.
40. A method for the treatment of an inflammatory dermatological disease, comprising administering the dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 19 to the skin of a subject in need thereof.
41. The method according to claim 40, wherein the inflammatory dermatological disease is associated with or caused by a hypersensitivity reaction in the skin.
42. The method according to claim 40, wherein the inflammatory dermatological disease is associated with a type-I allergy or type-IV allergy reaction in the skin.
43. The method according to claim 40, wherein the inflammatory dermatological disease is selected from the group consisting of acne vulgaris, adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, ichthyosis vulgaris, infantile eczema, keratoconus, keratosis pilaris, lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, rosacea, scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.
44. The method according to claim 40, wherein the inflammatory dermatological disease is eczema.
45. The method according to claim 44, wherein eczema is selected from the group consisting of atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, child hood eczema, adult eczema, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris, hand and foot dermatitis, keratoconus, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, over treatment dermatitis, hand eczema, asteatotic eczema, stasis dermatitis, lichen simplex chronicus, seborrheic dermatitis, seborrhea and psoriasis.

46. A method for the treatment of pruritus in skin comprising administering a dermatological composition as defined in any one of claims 1 to 19 to the skin of a subject in need thereof.
- 5 47. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological disease.
48. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with or caused by a hypersensitivity reaction in skin.
- 10 49. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with or caused by a type-IV or type-I allergy reaction in skin.
- 15 50. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological disease selected from the group consisting of acne vulgaris, adult eczema, alopecia, allergic contact dermatitis, allergic dermatitis, allergic contact eczema, asteatotic eczema, atopic eczema, hand eczema, atopic dermatitis, carcinomas, childhood eczema, chronic dermatitis of hands or feet, contact dermatitis, contact eczema, discoid eczema, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, eczema, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, hand eczema, hand and foot dermatitis, ichthyosis vulgaris, infantile eczema, keratoconus, keratosis pilaris lichen simplex chronicus, lichen planus, nummular dermatitis, melanomas, over-treatment dermatitis, pemphigus, pemphigoid, photodermatoses, pityriasis rosea, pyoderma gangrenosum, pompholyx, psoriasis, prurigo nodularis, rosacea, scabies, seborrheic dermatitis, seborrhea, scleroderma, Sjogren's Disease, stasis dermatitis, subacute cutaneous lupus erythematosus, sunburn, cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, vitiligo and urticaria.
- 20 25 30
51. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with or caused by eczema.
- 35 52. The method according to claim 51, wherein eczema is selected from the group consisting of atopic dermatitis, hand eczema, infantile eczema, child hood eczema, adult eczema, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris, hand and foot dermatitis, keratoconus, pompholyx, discoid eczema, nummular eczema, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and over treatment dermatitis.

53. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with or caused by asteatotic eczema, senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.
- 5
54. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological diseases selected from the group consisting of insect bite inflammation, bullous pemphigoid, cutaneous T-cell lymphoma, dermatitis herpetiformis, folliculitis, lichen planus, lichen simplex chronicus, pediculosis, prurigo
- 10 nodularis, scabies, sunburn and urticaria.
55. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with systemic medications.
- 15 56. The method to claim 46, wherein pruritus is associated with exposure to water.
57. The method according to claim 46, wherein pruritus is associated with a systemic disease selected from the group consisting of diabetes, hyperthyroidism, hypothyroidism, disorders of the parathyroid gland, carcinoid syndrome, hepatic
- 20 disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis, obstructive jaundice (in biliary tract or extrahepatic), primary biliary cirrhosis, drug induced cholestasis, chronic renal failure, uraemia, polycythaemia vera, iron deficiency, Hodgkin's Disease, Mycosis fungoides, Lymphosarcoma, Chronic leukaemia, Myleomatosis, Paraproteinaemia, Mast cell disease, HIV, Sezary's syndrome (T-cell lymphoma), leukaemia, multiple
- 25 myeloma, Waldenström's macroglobinaemia, mycosis fungoides, benign gammopathy, systemic mastocytosis, haematological and lymphoproliferative disorders,carcinomatosis, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of various organ, tumour of brain, multiple sclerosis and brain tumours.
- 30 58. The method according to any of claims 40 or 46, wherein the subject is a human, a dog, a cat or a horse.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 07-111488- -00000-0000

Fecha: 2007-10-23 15:13:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 385

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Felipe Navarro

Firma Responsable

23 OCT. 2007

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co