



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

Organización CSA Ltda.

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

NOV/17

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE:

07-112251

TITULO: TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PRURITO

CLASIFICACION:

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

SOLICITANTE: ASTION PHARMA A/S

DOMICILIO: DINAMARCA

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTA D.C. OCTUBRE DE 2007

20099

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-112251-00000-0000

Fecha: 2007-10-24 15:53:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

- ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capitulo I. ☒ Capitulo 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

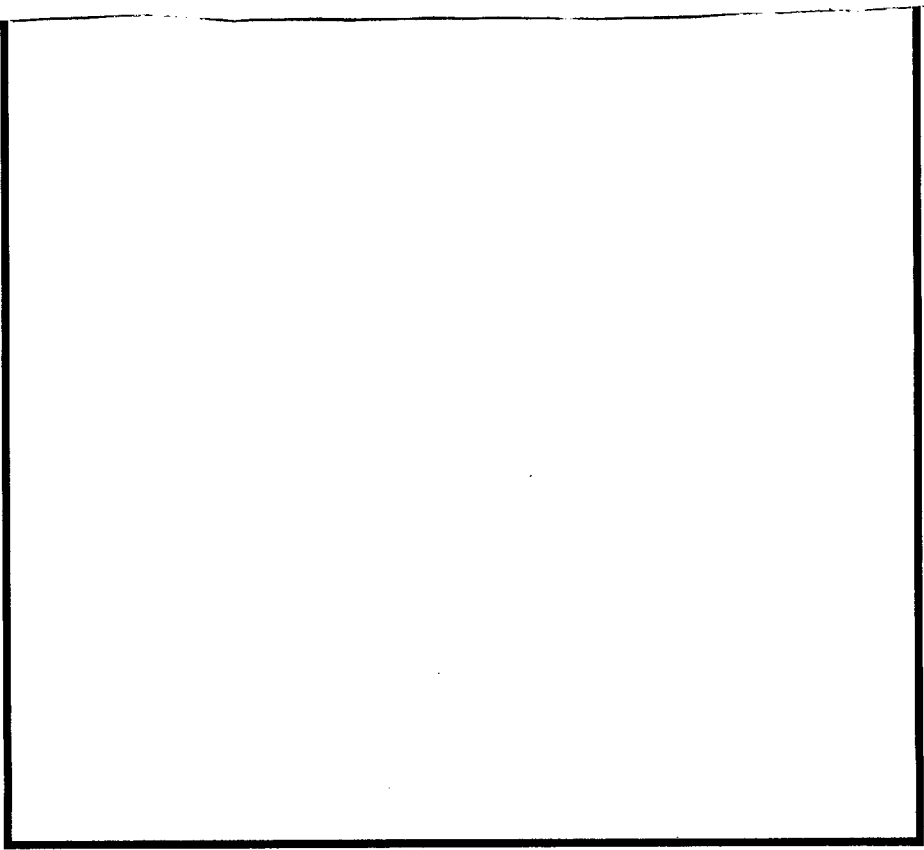
Solicitud Internacional No: PCT/DK2006/000180 Fecha: 30 DE MARZO DE 2006
Publicación Internacional No: WO 2006/102899 A2 Fecha: 5 DE OCTUBRE DE 2006

Título: TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PRURITO

Clasificación Internacional: A61K 31/421 (2006.01); A61K 31/426 (2006.01);
A61P 17/00 (2006.01); A61P 17/02 (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:	07-85165	Fecha:	17/10/2007
	07-83438		10/10/2007
	07-58674		19/07/2007
	07-85175		17/10/2007



Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: MAURICIO PATIÑO BONNET

FIRMA: Mauricio Patino Bonnet
C.C. 11342.699 T.P. 73.583

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

Moeller
Reg Pat
6165+

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-112251- -00000-0000

Fecha: 2007-10-24 15:53:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 85,165
FECHA : OCTUBRE 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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	50005-01-01	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.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Moeller
Reg Pat
61657

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-112251- -00000-0000

Fecha: 2007-10-24 15:53:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 303

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 83,438
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ CARRIZO	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

SON: SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

Moeller
Reg. Pat.
61657

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-112251-00000-0000

Fecha: 2007-10-24 15:33:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE Y I Evt: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,674
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 LEMAS COMERCIALES	99,000.00
TOTAL :			\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

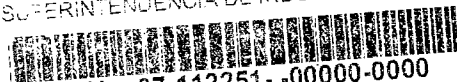
Moeller
Reg Pat
61657 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 85,175
FECHA : OCTUBRE 17 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-112251-00000-0000

Fecha: 2007-10-24 15:53:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE:YII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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	50005-01-06	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.

SOLICITUD DE PATENTE PCT – CAPÍTULO II – FASE NACIONAL

“TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PRURITO”

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 al español del formulario PCT/IB/306 – Notificación de registro de una modificación por cambio de solicitante.
3. 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 (14-26).
4. Traducción al español del formulario PCT/IPEA/416-409 – informe de examen preliminar internacional.
5. Traducción al español del formulario PCT/ISA/210 - informe de la búsqueda internacional.
6. Traducción al español del formulario PCT/IB/304 – Notificación en relación con el envío o transmisión del documento de prioridad.
7. Traducción al español del formulario PCT/IB/301 – Notificación de recibo de la copia de archivo.
8. Traducción al español de la solicitud PCT en formulario PCT/RO/101.
9. Traducción al español de la solicitud tal como fue publicada bajo el número de publicación WO 2006/102899 A2.

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

1. Copia del formulario PCT/IB/306 – Notificación de registro de una modificación por cambio de solicitante.
2. Texto de las nuevas reivindicaciones en respuesta al Informe Escrito del 30 de Enero de 2007, donde se eliminaron las reivindicaciones de método (14-26).

✍

PRIETO & CARRIZOSA
ABOGADOS

3. Copia del formulario PCT/IPEA/416-409 – Informe de examen preliminar internacional.
4. Copia del formulario PCT/ISA/210 - Informe de la búsqueda internacional.
5. Copia del formulario PCT/IB/304 – Notificación en relación con el envío o transmisión del documento de prioridad.
6. Copia del formulario PCT/IB/301 – Notificación de recibo de la copia de archivo.
7. Copia de la solicitud PCT en formulario PCT/RO/101.
8. Copia de la solicitud tal como fue publicada bajo el número de publicación WO 2006/102899 A2.

Título: TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PRURITO**Resumen**

La invención se refiere a métodos y medicamentos para el tratamiento de prurito en general o prurito causado por, o asociado con, enfermedades dermatológicas, incluyendo el tratamiento de la enfermedad de base, mediante la administración tópica en la piel o la administración vía sistémica a un sujeto de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos.

TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PRURITO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición que comprende: La invención proporciona métodos y medicamentos para el tratamiento de prurito en general o prurito causado por. o asociado con. Diversos eventos, tal como una enfermedad dermatológica. El tratamiento o la prevención del prurito en un individuo comprende la administración vía sistémica o tópica de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos a dicho individuo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El prurito (picazón) es un síntoma predominante asociado con una plétora de enfermedades cutáneas, pero también puede deberse a causas sistémicas, tales como ictericia obstructiva, enfermedad renal crónica, enfermedades endocrinas y determinadas formas malignas y reacciones de hipersensibilidad a drogas. El prurito se puede definir subjetivamente como una sensación localizada, no adaptable y frecuentemente desagradable en la piel, que provoca una respuesta fisiológica, dando como resultado el deseo de rascarse. La sensación de picazón varía significativamente, desde ardor, pasando por picazón, hasta

la sensación de insectos desplazándose sobre la piel. El prurito persistente puede comprometer la eficacia de la piel como barrera protectora y causar un serio perjuicio en la calidad de vida. Además, el comportamiento de rascado es socialmente invalidante.

Se cree que la sensación de picazón se debe a la activación de terminales nerviosas libres localizadas en la unión dérmica-epidérmica debido a diferentes mediadores inflamatorios tales como una estimulación debida a la liberación localizada de histamina así como de otros mediadores, tales como péptidos vasoactivos, encefalinas, sustancia P y prostaglandinas. Además, se cree que el SNC juega un papel en la percepción de la picazón. Por lo tanto, ambos mecanismos, periférico y central, parecen jugar un papel en el alivio del prurito.

En consecuencia, un mecanismo farmacológico individual no puede explicar todas las causas del prurito. La histamina liberada por mastocitos puede causar prurito en personas que sufren de urticaria y otras reacciones alérgicas. La serotonina parece ser un componente clave del prurito que se produce con diversas enfermedades, incluyendo policitemia vera, uremia, colestasis y linfoma, y el prurito asociado con la morfina. Los inhibidores de serotonina tales como ciproheptadina (Periactin), pizotifen, paroxetina (Paxil) y ondansetrón (Zofran) han demostrado su eficacia en el

31

tratamiento de las diversas condiciones pruríticas. Los opioides desencadenan el prurito en pacientes que reciben inyecciones intraespinales de narcóticos. Las inyecciones intravenosas e intradérmicas de opioides también pueden inducir picazón. Los antagonistas de narcóticos han sido utilizados con éxito para aliviar el prurito en pacientes con colestasis. La dermatitis atópica parece involucrar una liberación de citoxinas mediada por inmunidad y otros agentes proinflamatorios.

El prurito ha sido recientemente reclasificado por Twycross et al. (Quart. J. Med. 2003; **96**; 7-26) en cuatro diferentes clases de condiciones denominadas *pruritoceptiva* (debido a condiciones dermatológicas de tipo exposición a sarna y hongos), *neuropática* (debido a lesiones de las vías aferentes del sistema nervioso, por ejemplo, neuritis periférica, tumores cerebrales, esclerosis múltiple), *neurogénica* (debido a mediadores actuando centralmente, tales como la administración de opioides) y *psicogénica*.

Actualmente no se dispone de drogas antiprurito efectivas porque hasta el uso de esteroides fuertes no alivian eficazmente el prurito asociado con una cantidad de enfermedades de la piel, tales como dermatitis atópica y dermatitis de contacto. El único tratamiento efectivo disponible del prurito son los antihistamínicos, los que sólo son relevantes para pruritos alérgicos derivados de la

12

histamina y, además, poseen efectos secundarios sedantes. La mayoría de los pacientes que sufren de prurito tienen otra etiología y no responden a los antihistamínicos. Debido a que no existe un tratamiento efectivo para la mayoría de los que sufren prurito, existe una gran necesidad insatisfecha en esta indicación.

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 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 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; 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 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.

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 ciclooxygenasa. 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 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 (PDEs), que son responsables de la hidrólisis del adenosin y el 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.

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 apoptosis de los monocitos activos en forma dependiente de la dosis. (Dallegrì, 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 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 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.

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

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 (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 (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 (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 ciertas 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 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*).

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 de contacto. Además, se reporta que la aspirina y la

indometacina pueden inducir 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 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 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 segura 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

19

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.

Las solicitudes de patente, US2005014729 y WO05009342 (ambas de Pharmacia Corporation) se relacionan con métodos para tratar enfermedades dermatológicas, preferentemente acné, mediante la administración de un inhibidor de Cox-2. La descripción técnica que se ofrece en la presente se relaciona con el tratamiento de enfermedades de la piel mediante administración de un inhibidor de Cox-2. Se describe además que se puede utilizar cualquier compuesto que presenta inhibición de Cox-2 y que dichos compuestos preferentemente son inhibidores selectivos de Cox-2, pero que también se pueden emplear NSAID. En las publicaciones US 2005014729 y WO 05009342 se menciona una lista exhaustiva de NSAID e incluye oxaprozina. Sin embargo, las revelaciones de las US 2005104729 y WO 05009342 no son claras y son de naturaleza ambigua y las solicitudes fallan en enseñar la utilidad específica de la oxaprozina en el tratamiento de enfermedades de la piel. Asimismo, la invención definida en

20

US2005014729 y WO05009342 es demasiado general y más conceptual que sustancial, ya que se afirma que todas las sustancias con acción inhibidora de la cox-2 son eficaces en el tratamiento de todas las enfermedades de la piel, a pesar del hecho de que algunas de ellas ya se comercializan para el tratamiento de una enfermedad dermatológica y que otras no han podido demostrar efecto en el tratamiento de enfermedades dermatológicas.

Asimismo, la invención definida en las solicitudes de patente US2005014729 y WO05009342 es demasiado general y más conceptual que sustancial, ya que se afirma que todas las sustancias con acción inhibidora de la Cox-2 son eficaces en el tratamiento de todas las enfermedades de la piel, a pesar del hecho de que algunas de ellas ya se comercializan para el tratamiento de una enfermedad dermatológica y que otras no han podido demostrar efecto en el tratamiento de prurito.

Las siguientes solicitudes de patentes también se relacionan con el tratamiento de enfermedades dermatológicas mediante la administración de diversos NSAID, pero en ninguna se describe en forma directa y sin ambigüedades el uso de oxaprozina para el tratamiento de prurito.

La solicitud de patente JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC) revela formulaciones dermatológicas que contienen una droga

sedante antiflogística y 10-20% de un agente de retención del agua. Las formulaciones están destinadas al tratamiento de la piel seca o al tratamiento de la piel seca asociada con una enfermedad de la piel, como la dermatitis atópica. Como drogas antiflogísticas sedantes se sugieren NSAID en general, incluida oxaprozina, y con énfasis en parfenac (bufexamac), indometacina, ibuprofeno y tenoxicam; corticoides, como dexametasona, clobetasona, prednisolona e hidrocortisona; y derivados de la vitamina A, como el tocorretinato. Es decir, de acuerdo con la invención de la JP7316075A2 se sugiere un grupo sumamente numeroso de drogas antiflogísticas sedantes, a pesar de que sus propiedades farmacológicas son muy diferentes y no tienen relación en cuanto a su naturaleza. La solicitud no dirige claramente al experto hacia la utilización de oxaprozina para el tratamiento de la inflamación en una enfermedad de la piel.

La US2005232957A1 de Katz K (publicada el 20-10-2005) se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la piel seca, por ejemplo en un sujeto afectado por dermatitis atópica y dermatitis de contacto. Las composiciones comprenden inhibidores de la Cox específicos (como rofecoxib) o inespecíficos (se menciona una lista exhaustiva de inhibidores de la Cox que incluye oxaprozina). El principio farmacológico de la invención se basa en la hipótesis de que los inhibidores de la Cox aumentan la

concentración de cloruro de sodio en el sudor y/o la capacidad de ligadura al agua de la queratina en la epidermis, humectando la piel a través de estos mecanismos.

La WO9735573A2 (THE BOOTS COMPANY PLC) se refiere al tratamiento del prurito mediante la administración de uno o más NSAID, seleccionados entre bendazac, benzidamina, diclofenac, fenbufeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam y sulindac.

La WO9511017A1 (THE BOOTS COMPANY PLC) se refiere al tratamiento del prurito mediante la administración de ibuprofeno o flurbiprofeno.

La publicación WO 02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) se relaciona con un método para el tratamiento de la enfermedad de la piel, rosácea, mediante la administración tópica de una droga antiinflamatoria no esteroide (NSAID).

Por consiguiente, la presente invención provee un tratamiento eficaz y seguro del prurito en general o del prurito causado por, o asociado con, enfermedades dermatológicas inflamatorias o alérgicas, incluyendo el tratamiento de la enfermedad de base causante del prurito. 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 y prurito, pero con éxito limitado hasta el momento debido al poco efecto y una significativa irritación de la piel.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Sorpresivamente, el inventor de la presente encontró que la oxaprozina posee un fuerte potencial terapéutico en el manejo general del prurito, así como en el tratamiento de algunas de las enfermedades de base causantes de prurito. Los datos clínicos incluidos en la presente demuestran claramente el alivio significativo inmediato y completo del prurito en pacientes afectados por dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis e inflamación por mordeduras de insectos. Además, el eritema y la descamación de la piel también mejoraron durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento de la dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis, indicativo de un efecto terapéutico sobre la enfermedad de base causante del prurito. La oxaprozina presentó un efecto inhibidor significativamente fuerte, comparable al de la betametasona 17-valerato a dosis clínicamente relevantes.

El inventor de la presente plantea la hipótesis de que el convincente efecto antiprurito observado con la oxaprozina se relaciona con otros efectos farmacodinámicos distintos a su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.

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 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 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 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 forma de su sal de monoetanolamina) no produce ningún efecto secundario cutáneo en la forma de sensibilización, reacción fototóxica o irritación dérmica aguda.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención del prurito en la piel, que comprende la administración por vía sistémica o tópica en la piel de una cantidad eficaz de oxaprozina, de un compuesto estrechamente relacionado o de

una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos a un sujeto que lo necesita.

En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de oxaprozina, de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para su aplicación tópica en la piel o para la administración por vía sistémica en el tratamiento o la prevención del prurito en la piel.

En diversos aspectos de la invención, el prurito está asociado con:

- una enfermedad dermatológica tal como una enfermedad dermatológica inflamatoria o alérgica,
- reacción de hipersensibilidad,
- reacción alérgica tipo IV en la piel,
- reacción alérgica tipo I en la piel,
- inflamación por mordeduras de insectos, pénfigo bulloso, linfoma cutáneo de células T, dermatitis herpetiforme, foliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis, prurigo nodular, sarna, quemaduras solares y urticaria,
- eczema asteasótico, prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea,
- medicaciones sistémicas,

- exposición al agua, o
- enfermedad sistémica o falla de órganos

En otros aspectos adicionales, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad dermatológica en la que el prurito es un síntoma en la piel, que comprende la administración tópica o vía sistémica de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En otros aspectos adicionales, la invención proporciona el uso de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para su aplicación tópica en la piel o la administración sistémica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad dermatológica en la que el prurito es un síntoma en la piel.

En varios aspectos de ella, el tratamiento o la prevención se refiere al tratamiento o la prevención de uno o más síntomas seleccionados del grupo formado por prurito, eritema, edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere al tratamiento o la prevención de prurito en general o de prurito asociado con una enfermedad.

Un aspecto de la invención se refiere a un método para el tratamiento del prurito en la piel. El método comprende la administración de una cantidad eficaz de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos a un sujeto que lo necesita.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para su aplicación tópica en la piel o la administración por vía sistémica para el tratamiento o la prevención del prurito en piel.

En el contexto de la presente invención, el término "prurito" es intercambiable con el término "picazón" y define un estado sensorial bien conocido y asociado con el deseo de rascarse. La sensación asociada con el prurito 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.

Se prevé que la oxaprozina o el compuesto estrechamente relacionado puede ser eficaz en el tratamiento del prurito causado por una plétora de cuadros, por ejemplo, que corresponden a los múltiples tipos de prurito según la clasificación de Twycross et al. (Quart. J. Med. 2003; 96:7-26), es decir, *pruritoceptivo* (cutáneos, por ejemplo, escabiosis), *neuropático* (por lesiones de las vías aferentes del sistema nervioso, por ejemplo, neuritis periférica, tumores cerebrales), *neurogénico* (por mediadores de acción

central que no lesionan el sistema nervioso central, por ejemplo, péptidos opioides de la colestasis) y *psicógeno*.

En particular, se anticipa que la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado es eficaz en el tratamiento del prurito asociado con y/o causado por enfermedades dermatológicas, trastornos sistémicos, falla de órganos o el uso de diversas drogas.

En un aspecto particular, el prurito está asociado con una enfermedad dermatológica inflamatoria o una enfermedad dermatológica alérgica.

En la presente se usan las siguientes definiciones:

La frase "compuesto estrechamente relacionado" se usa para definir compuestos que se asemejan a la oxaprozina en su estructura molecular, donde dichos compuestos se definen en detalle más adelante.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento de prurito asociado con y/o causado por enfermedades dermatológicas" define el tratamiento de prurito en una enfermedad dermatológica, donde al menos una de las enzimas seleccionadas del grupo formado por proteína tirosina quinasa Syk, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y enzima PDE-IV juega 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-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 ejemplos no limitativos de dichas enfermedades: 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.

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, 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 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 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, 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 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 método para retardar o impedir el desencadenamiento de síntomas de una enfermedad dermatológica inflamatoria, por ejemplo, prevenir la reaparición de inflamación o prurito.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de oxaprozina o de un compuesto relacionado que despertará una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano buscado por el investigador, el veterinario, el médico clínico u otro médico. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya la cantidad de un compuesto que, cuando es administrado, resulta suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en alguna media el prurito que se busca tratar. La

cantidad terapéuticamente eficaz podrá variar de acuerdo con el compuesto, la enfermedad y su grado de severidad, y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar. Con respecto a la administración tópica de una cantidad eficaz de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos en la piel, se contempla aplicar una formulación dermatológica que comprende entre el 0,1% y el 10% en peso de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos a las áreas afectadas de la piel 1 a 4 veces diarias. En métodos o usos de la invención donde la oxaprozina o un derivado de la misma se administra por vía sistémica, se aplica una dosis diaria de 1-200 mg/kg de peso, de acuerdo con la duración del tratamiento, el cuadro a tratar, la formulación y la biodisponibilidad. En una realización preferente de la invención, la dosis diaria es de 5-100 mg/kg de peso. En una realización aún más preferida de la invención, la dosis diaria es de 10-50 mg/kg de peso.

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.

La frase "formulado para una administración sistémica" se utiliza para definir la formulación del ingrediente activo de esta invención (oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado) en una forma de dosificación que, cuando es administrada a un sujeto da como resultado la absorción sistémica del ingrediente activo en la sangre. La frase "absorción sistémica del ingrediente activo" o "administración sistémica" son intercambiables y pretenden incluir cualquier forma de administración del ingrediente activo que resulte en el ingreso del ingrediente activo en el torrente sanguíneo. Por ello, el ingrediente activo puede ser administrado por vía peroral, transdérmica, transmucosa o parenteral, con preferencia, por la vía oral.

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. Los ejemplos no limitativos de dichas enfermedades dermatológicas son: acné vulgaris, alopecia, eczema asteatósico, melanomas, inflamación por mordedura de insectos, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide, epidermolisis bullosa, eritrodermia, eritema nudoso, eritema multiforme, líquen simple crónico, líquen plano, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis, rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis, prurigo nodular, rosácea, escabiosis, 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.

Otros ejemplos son aquellos asociados con la dermatitis atópica, incluyendo diversas formas de la misma, y dermatitis de contacto, incluyendo diversas formas de la misma.

Las causas dermatológicas del prurito a menudo se relaciona con las reacciones de hipersensibilidad en la 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 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 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, folliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis (infestación por piojos), prurigo nodular, psoriasis, escabiosis, quemaduras de sol, urticaria y eczema xerótico.

En tanto el tratamiento de prurito en eczemas es uno de los objetos de otra solicitud de patente del mismo inventor, una realización preferida de esta invención se refiere al tratamiento del prurito no asociado directamente con eczemas, sino con el tratamiento del prurito asociado con otras enfermedades dermatológicas tales como las mencionadas más adelante.

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), picaduras de insecto, penfigoide ampollosa, linfoma de células T cutánea, dermatitis herpetiforme, foliculitis, líquen plano, líquen simple crónico, pediculosis (infestación por piojos), prurigo nodular, escabiosis, quemaduras de sol y urticaria.

La inflamación por mordeduras de insectos se refiere a la inflamación y/o reacción alérgica causada por la picadura en la piel por insectos, por ejemplo, mosquitos, moscas, pulgas y semejantes.

El pénfigo buloide es una enfermedad dermatológica que presenta inicialmente lesiones urticantes pruríticas. Luego de la urticaria se producen ampollas tensas.

El linfoma cutáneo de células T (micosis fungoides) es una enfermedad dermatológica que presenta parches eczematosos ovalados en la piel no expuesta al sol (por ejemplo, en las nalgas). Es posible la presentación de nuevas dermatitis eczematosas en adultos ancianos. Posible presentación como eritroderma (dermatitis exfoliativa).

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad dermatológica que afecta la espina lumbosacra, codos o rodillas.

La foliculitis es una enfermedad dermatológica que presenta un prurito desproporcionado con la aparición de dermatitis.

El líquen plano es una enfermedad dermatológica que presenta lesiones localizadas, frecuentemente en las muñecas flexoras.

El líquen simple crónico es el eczema que se produce por reacción al rascado o frotado repetido de la piel en un sitio. El hábito del rascado nervioso puede llevar a la piel engrosada, decolorada en la muñeca, tobillo, pubis o nuca. El rascado de la piel puede producir pequeñas pápulas del mismo tipo de exantema que se denomina prurigo nodular.

La pediculosis (infestación por piojos) es una enfermedad dermatológica causada por piojos.

El prurigo nodular se refiere a una condición de la piel en la cual se forman nudosidades duras tipo costra en la piel, las que pican intensamente, algunas veces constantemente y mayormente de noche.

La sarna es una enfermedad dermatológica que presenta picaduras en el tejido de manos, axilas y genitales, placas hiperqueratóticas, pápulas pruríticas o escamas.

La quemadura solar es una posible enfermedad dermatológica causada por fotosensibilización (por ejemplo, a drogas antiinflamatorias no esteroides y cosméticos).

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.

El eczema asteatósico (eczema xerótico) denomina al eczema que seca la piel, causándole finas grietas y que usualmente afecta primero la región inferior de las piernas, donde hay menos glándulas sebáceas. Se presenta habitualmente en los ancianos, especialmente durante los meses de invierno que transcurren puertas adentro en ambientes con baja humedad. Los ancianos pueden desarrollar un cuadro que se denomina prurito senil.

La dermatitis por estasis se refiere al eczema que aparece en pantorrillas, tobillos y pies de personas que tienen venas varicosas u otros cuadros con insuficiente circulación sanguínea en la parte inferior de las piernas; en este tipo de dermatitis se hinchan las piernas lo que provoca prurito, con pequeñas pápulas rojas, oscurecimiento de la piel y, en ocasiones, úlceras de tobillo.

La psoriasis se refiere a una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por hiperproliferación de la epidermis. Esta enfermedad se manifiesta con placas rojas (eritema) cubiertas por escamas blancuzcas (descamación) que

se separan de la piel; el prurito es un síntoma predominante y molesto.

La dermatitis seborreica puede ser considerada un tipo de eczema, si bien genera un exantema más graso que el usual en el eczema. Esta dermatitis descamativa aparece habitualmente en el cuero cabelludo de los lactantes (como costra láctea) o como caspa en los adultos. Probablemente sea desencadenada por el hongo de la piel *Pityrosporum ovale*, y habitualmente afecta la cara o el cuello, alrededor de la nariz y la línea de implantación del pelo.

La seborrea es un cuadro que se caracteriza por excesiva grasitud de la piel, especialmente la del cuero cabelludo y la cara, pero sin el enrojecimiento ni la descamación que caracterizan a la dermatitis seborreica.

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 (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, 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 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 abiertas).

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

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. Los ejemplos típicos de enfermedades sistémicas que causan prurito son:

- infecciones con bacterias, virus, hongos y parásitos, tales como parásitos tropicales e intestinales

(rubeola, varicela, triquinosis, oncocerciasis, esquistosomiasis),

- enfermedades endócrinas, tales como diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastornos de la glándula paratiroides, síndrome carcinoide, enfermedades hepáticas, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva (en el tracto biliar o extrahepática), cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas,

- enfermedades renales, tales como insuficiencia renal crónica y uremia,

- enfermedades hematológicas tales como policitemia vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide, linfosarcoma, leucemia crónica, mielomatosis, paraproteinemia, enfermedades de mastocitos, VIH, síndrome de Sezary (linfoma de células T), leucemia, mieloma múltiple, macroglobinemia de Waldenström, gamopatía benigna, mastocitosis sistémica,

- forma maligna oculta, tales como trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma escamoso de células de diversos órganos, tumor cerebral,

- enfermedades neurológicas tales como esclerosis múltiple, tumor cerebral,

- causas psiquiátricas/psicogénicas tales como estrés emocional y trauma psicológico,

- drogas tales como alcaloides de opio, estimulantes/depresores del SNC, niacinamida, cimetidina, aspirina, quinidina, cloroquina.

Los ejemplos típicos de enfermedades sistémicas que causan prurito y son realizaciones de la presente invención son: diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastorno 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, déficit de hierro, 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, mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de diversos órganos, tumor del cerebro, esclerosis múltiple y tumores cerebrales.

Se considera que en algunas realizaciones de la invención la oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos permite tratar eficazmente uno o más síntomas de una

enfermedad dermatológica, tal como el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas seleccionados del grupo formado por prurito, eritema, edema y descamación en un sujeto. Esto quiere decir que también es tratada la enfermedad de base.

Por ello, otro aspecto de la invención se refiere al uso de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para la administración vía sistémica o tópica en la piel para el tratamiento de una enfermedad dermatológica en la cual el prurito es un síntoma.

Por lo tanto, la invención se refiere también a un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad dermatológica en la cual el prurito es un síntoma, que comprende la administración vía sistémica o tópica de una cantidad eficaz de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en un sujeto que lo necesita.

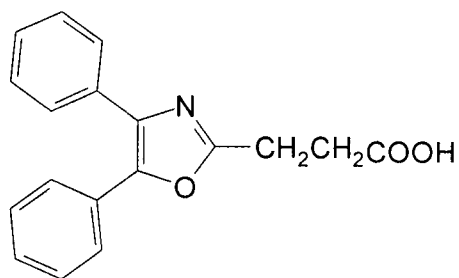
Los ejemplos no limitativos son acné vulgaris, eczema del adulto, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto alérgico, eczema asteatósico, eczema atópico, eczema de las manos, dermatitis atópica, carcinomas, eczema infantil, dermatitis crónica de manos o pies, dermatitis de contacto, eczema de contacto,

seleccionados del grupo formado por prurito, eritema, edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica, que comprende la administración vía sistémica o tópica en la piel de una cantidad eficaz de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos a un sujeto que lo necesita.

Oxaprozina y compuestos estrechamente relacionados

Como se mencionó, en realizaciones actuales de interés de la invención, el inhibidor de la proteína quinasa SYK y de la proteína quinasa ZAP-70 y/o de la enzima PDE-IV es la oxaprozina o una sal de la misma.

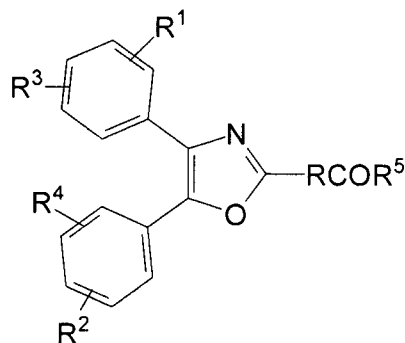
El nombre químico de la oxaprozina es ácido 4,5-difenil-2-oxazol-propiónico, y tiene la siguiente estructura química:



Queda entendido que en una realización preferente de la invención, la oxaprozina se aplica en forma no derivada o como sal de la misma adecuada para uso farmacéutico, o como éster o amida hidrolizable.

Se anticipa que el novedoso efecto farmacodinámico de la oxaprozina lo exhiben también los compuestos estrechamente relacionados estructuralmente y los bioisósteros de la oxaprozina. Varios de estos compuestos con acción antiinflamatoria han sido descriptos en la literatura de patentes. Los derivados en general, así como su fabricación, están descriptos en la Patente de los Estados Unidos. N° US 3.578.671. Derivados específicos y su fabricación están descriptos en la Patente de los Estados Unidos. N° 5.380.738 (4-fluorofenil y 4-metilsulfonilfenil), Patente de los Estados Unidos. N° 4.659.728 (derivados hidroxí sustituidos), US 6.090.834 (derivados sulfonilo), Patente de los Estados Unidos. N° 3.506.679 (derivados 4,5-diariltiazol).

Por ello, tal como se usa en la presente, el término "compuesto estrechamente relacionado" incluye compuestos con la fórmula general I:



I

y bioisósteros de los mismos.

Los derivados de oxaprozina 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. El grupo ácido puede ser derivatizado en amidas y ésteres, con preferencia, en amidas y ésteres hidrolizables, que tras la administración a un ser humano o a un animal, es capaz de proveer (directa o indirectamente) oxaprozina o un metabolito activo o residuo de los mismos o un derivado de oxazina como se defina aquí. Además, la cadena R y 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, el término "derivados de los mismos" incluyen también bioisósteros donde el oxígeno del anillo oxazol está reemplazado por azufre (S) dando un anillo tiazol. También se puede suministrar un bioisóstero reemplazando el grupo ácido carboxílico por un tioácido, opcionalmente en la forma de un tioéster, por selección adecuada de R⁵.

Tal como se usa en la presente, el grupo R define principalmente una cadena de carbonos alifáticos lineal o ramificada, saturada o insaturada que contiene 2 átomos de carbono unidos por un extremo en la posición 2 del anillo oxazol y por el otro extremo a COR⁵. Por lo tanto, la cadena

R en combinación con el grupo COR^5 forma los ácidos n-propiónico, iso-propiónico y propionénico, ésteres y amidas de los mismos. En realizaciones estrechamente relacionadas, el grupo R define un radical alifático de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado que contiene 1 o 3 átomos de carbono. Por lo tanto, se contemplan también los ácidos acético, acrílico y butírico, ésteres y amidas de los mismos.

Por lo tanto, R se puede seleccionar entre C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo, y C_{2-3} -alquinilo. Los grupos C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo y C_{2-3} -alquinilo se pueden derivatizar por sustitución de un átomo de hidrógeno con ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), amino (NH_2) y nitro (NO_2).

En realizaciones preferidas, el grupo R constituye, junto con el COR^5 , una cadena lateral ácido libre (donde R^5 es hidroxilo (OH) o sulfhidrilo (SH)) tal como en la forma de ácido acético, ácido acrílico, ácido propiónico o ácido butírico, incluyendo isómeros insaturados, geométricos o estéricos de los mismos. Sin embargo, en otras realizaciones, el ácido libre (R^5 es OH o SH) es convertido en ésteres (R^5 es OR^6 o SR^6) o amidas (R^5 es amino (NH_2), amino primario (NHR') o amino secundario ($\text{NR}'\text{R}''$)) adecuados.

Por consiguiente, R⁵ se puede seleccionar entre OH, OR⁶, NH₂, NHR', NR'R'', SH o SR⁶;

R⁶ designa un radical seleccionado entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo y arilo.

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

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 (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 sido reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₁₋₆-alcoxilo, CO, CHO, CN, halógeno, OH, NH₂ y NO₂.

Los términos "R¹, R², R³ y R⁴" se usan para definir sustituyentes de los anillos fenilo de fórmula I de modo de 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 R^1 y/o R^3 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 designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 alcoxilo, carboxilo (CO), carboxialdehído (CHO), ácido carboxílico (COOH) y un derivado de los mismos (CO-Me, CO-Et), ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), derivados hidroxilados (OR'), amino (NH_2), amino primario (NHR'), amino secundario (NR'R''), nitro (NO_2), sulfonilo (HSO_2) y derivados de sulfonilo (R^7-SO_2), en donde R^5 , R^6 y R'' son como se definieron precedentemente. R^7 designa un sustituyente seleccionado entre C_1-C_6 alquilo, arilo, NH_2 , NHR', NR'R'', en donde arilo, R' y R'' son como se definieron precedentemente.

R^3 y R^4 designan, de manera independiente, radicales seleccionados entre hidruro, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 alcoxilo, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, CN, COR^5 , halógeno, OH, OR', NH_2 , NHR', NR'R'' y NO_2 , en donde R^5 , R^6 , R' y R'' son como se definieron precedentemente. 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.

En el contexto de la presente C_{1-3} -alquilo se usa para definir una cadena de carbonos lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y donde la cadena de carbonos está situada entre el anillo oxazol y el grupo $COOR^5$, por ejemplo $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$, incluyendo isómeros de los mismos. Del mismo modo, C_{2-3} -alquenilo y C_{2-3} -alquinilo significa una cadena de carbonos alifáticos que contiene 2 o 3 átomos de carbono, por ejemplo $-CHCH-$, $-CC-$, $-CHCHCH_2-$, $-CCCH_2-$, incluyendo isómeros de los mismos.

C_{1-6} -alquilo se usa para definir un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene el 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.

C_{2-6} -alquenilo define radicales alquilenos insaturados de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 1- o 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y semejantes e isómeros de los mismos.

Un C_{2-3} -alquinilo define radicales alquinilo insaturados de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 1- o 2-propinilo e isómeros de los mismos.

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, C₂₋₆-alquenilo, optativamente pueden ser monosustituídos con CN, CO, CHO, COR⁵, halógeno, OH, OR' 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. El término "hidruro" designa un único átomo de hidrógeno (H).

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

Según se mencionó, en realizaciones preferidas de interés de la invención, la oxaprozina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma, es el ingrediente terapéuticamente activo.

En otras realizaciones de interés, el ingrediente terapéuticamente activo es un compuesto estrechamente relacionado de acuerdo con la fórmula I. En un grupo de realizaciones, designado A, R es -CH₂-. En otro grupo de realizaciones, designadas B, R se selecciona entre C₂-

alquilo, C₂-alquenilo, y C₂-alquinilo, por ejemplo -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 definidas.

En otras realizaciones más 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 OR' y R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" 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, 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 indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes 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, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas definidas bajo los respectivos grupos de realizaciones, pero el término "arilo" se usa para indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, y NO₂.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R² y R⁴ designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, COOH, halógeno, OH, NH₂, NHR, NR'R", NO₂, HSO₂, R⁷-SO₂ y R¹, R³, R⁵, R' y R" tienen la forma definida bajo sus respectivas realizaciones. En dichas realizaciones, el término "arilo" se usa para indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, y NO₂.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos C₁₋₆-alquilo, C₁₋₉-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₉-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo y C₂₋₉-alquinilo optativamente pueden monosustituirse con CN, halógeno, OH, O' NH₂, NHR', NR'R" y nitro y R¹, R², R³, R⁴,

R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen la forma definida bajo sus respectivas realizaciones. En dichas realizaciones, el término "arilo" se usa para indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, y NO₂.

Queda entendido que en otras realizaciones adicionales de interés de todo lo anterior, R es -CH₂- o C₂-alquilo o C₂-alquenilo.

Los ejemplos típicos de compuestos estrechamente relacionados son:

ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;

ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-propiónico;

ácido 4,5-difeniloxazol-2-il)-propionamida;

etil éster del ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

ácido 4-(4-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

amida 4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxazolpropiónica;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil-5-(3,4-difluorofenil))-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 4-[4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil) fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etilo;

ácido etil [5-(4-clorofenil) - 4-feniltiazol] 2-il propiónico;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de metilo.

En resumen, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado incluye derivados de acuerdo con la fórmula I, que incluyen metabolitos de oxaprozina y prodrogas adecuadas de la misma, bioisómeros de la misma y sales aceptables para uso farmacéutico de la misma, incluso un solvato de la sal. Los ejemplos típicos de sales adecuadas son formiato, acetato, propionato, ascorbilo y benzoilato. 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 Estados Unidos. N° 4.659.728.

Cuando se considera suministrar formulaciones dermatológicas que comprenden cantidades elevadas de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado completamente disueltas, es necesario mejorar la solubilidad de los principios activos. Un medio para hacerlo es mejorar la solubilidad de la oxaprozina formando una sal

hidrosoluble de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado definido en la presente. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, optativamente donde R^5 es hidroxil (OH), la oxaprozina en sí o un compuesto estrechamente relacionado se puede suministrar como sal hidrosoluble adecuada para uso farmacéutico.

El término "hidrosoluble" se usa para definir oxaprozina o un derivado de la misma modificado en forma que resulte una solubilidad en agua muy superior a la de la oxaprozina en sí, por ejemplo 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400, 500, 750 y 1000 veces superior. La solubilidad de la oxaprozina en agua a 25°C es de aproximadamente 1,7 mg/ml. Por lo tanto, una modificación hidrosoluble de la oxaprozina o de un derivado de la misma significa una modificación que tiene como resultado una solubilidad en agua a 25°C de la oxaprozina o compuesto relacionado modificados de por lo menos 50 mg/ml, tal como de por lo menos 75, 100, 150, 200, 250 o incluso de por lo menos 300 mg/ml.

El término "compuesto estrechamente relacionado" se usa también para definir una sal de oxaprozina o del compuesto relacionado adecuada para uso farmacéutico. Por lo tanto, la oxaprozina y el compuesto estrechamente relacionado donde R^5 es hidroxil (OH) se puede suministrar en la forma de una sal única, tanto como sal por adición de base como una sal por

adición de ácido, o en la forma de una sal doble, en el caso en que tanto el ácido carboxílico libre y el nitrógeno del anillo oxazol formen una sal.

En el contexto de la presente, la frase "una sal adecuada para uso farmacéutico" comprende una sal por adición de base derivada de la reacción de la entidad ácido propiónico libre con bases inorgánicas (hidróxidos) o bases orgánicas o/y una sal por adición de ácido derivada de la reacción del nitrógeno básico del anillo oxazol con ácidos adecuados para uso farmacéutico. Por lo tanto, queda entendido que la oxaprozina se puede suministrar en la forma de sal por adición de ácido o de sal por adición de base o en la forma de sal doble por la adición mixta de un ácido y la adición de una base.

Los ejemplos sales por adición de base comprenden sales de Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn y Mn. Bases orgánicas típicas para usar en la preparación de una sal por adición de base son aminas primarias, secundarias o 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-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína,

purina, pirrolidina, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, espermidina, y semejantes). 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 sustituida donde los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alquénilo, alquinilo, amonio o sales de amonio sustituidas y sales de aluminio.

Los ejemplos de sales por adición de ácidos incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, carbónico monoácido, fosfórico, fosfórico monoácido, fosfórico diácido, sulfúrico, sulfúrico monoácido, yodhídrico o fosforoso y semejantes, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico y semejantes. También se incluyen sales de aminoácidos, como arginatos y semejantes, y sales de ácidos

orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y semejantes.

Cuando la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado se suministran en la forma de sal, incluye un solvato adecuado para uso farmacéutico, que puede ser un hidrato (que comprende desde medio mol de H₂O hasta aproximadamente 10 moles de H₂O por mol de sal) o comprender otros solventes de cristalización, por ejemplo alcoholes.

Según se mencionó, el ingrediente activo de la invención es administrado a un sujeto a través de cualquier vía de administración que resulte en la presencia local del agonista en la piel o en la absorción sistémica.

En realizaciones actuales de interés de la invención, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado con ella, es administrada tópicamente en la piel de un sujeto. Es decir que la oxaprozina, o un medicamento con ella, se formula preferentemente para su aplicación tópica sobre la piel, tal como se formula en forma líquida o semisólida (incluyendo, por ejemplo, ungüentos, emulsiones, incluyendo microemulsiones y liposomas, geles, linimentos, polvos o aerosoles), o puede ser provista en combinación con un vehículo "finito", por ejemplo, un material no unttable que mantiene su forma, incluyendo, por ejemplo, un parche, bioadhesivos, vendajes o apósitos. La oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado puede ser formulada en

65

forma acuosa o no acuosa, tal como una solución, emulsión, dispersión, suspensión o ungüento.

La administración tópica se refiere a la aplicación de una composición dermatológica que comprende oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una concentración de 0,01 - 50,0% en peso. La cantidad de composición dermatológica aplicada depende de la duración del tratamiento, de las condiciones a ser tratadas y de la formulación. En una realización preferida de la invención, la concentración de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado en la composición dermatológica es de 0,1 - 20,0% en peso. En una realización aún más preferida de la invención, la concentración en la formulación es de 0,5 - 10,0% en peso.

Al considerar una aplicación de una cantidad más eficaz de los compuestos activos de la invención un medicamento tal como una formulación dermatológica, y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad de al menos 0,5% en peso, con mayor preferencia, al menos 1% en peso, con aún mayor preferencia, al menos 1,5% en peso, con mayor preferencia, al menos 2% en peso, tal como aproximadamente al menos 2,5% en peso, aproximadamente al menos 3% en peso,

aproximadamente al menos 3,5% en peso, aproximadamente al menos 4% en peso, aproximadamente al menos 4,5% en peso, aproximadamente al menos 5% en peso, aproximadamente al menos 5,5% en peso, aproximadamente al menos 6% en peso o aproximadamente al menos 7% en peso.

Si bien la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado son bien tolerados en la piel, se puede considerar la aplicación de cantidades de los principios activos que garanticen un tratamiento seguro. Por ello, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad menor que un 7% en peso, con preferencia, menor que un 6,5% en peso, con mayor preferencia, menor que un 6% en peso, , con aún mayor preferencia, menor que un 5,5% en peso, con mayor preferencia aún, menor que un 5% en peso, tal como menos que un 4,5% en peso, tal como menos que un 4% en peso o tal como menos que un 3,5% en peso.

Por lo tanto, en realizaciones preferidas de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos en una cantidad que están en un rango entre

0,5 y 10% en peso, tal como entre 0,5 y 8% en peso, con preferencia, entre 0,5 y 7% en peso, tal como 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. En realizaciones aún más preferidas de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos en una cantidad entre 1 y 7% en peso, con preferencia, 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 entre 1 y 4% en peso, entre 1 y 3,5% en peso, % en peso, tal como entre 1 y 3% en peso. En realizaciones más preferidas aún de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos en una cantidad entre 1,5 y 7% en peso, con preferencia, 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 1,5 y 4% en peso, entre 1,5 y 3,5% en peso, tal como entre 1,5 y 3% en peso.

En realizaciones de interés de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos

de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad de aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 1,5% en peso, aproximadamente 2% en peso, aproximadamente 2,5% en peso, aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 3,5% en peso, aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 4,5% en peso, aproximadamente 6% en peso o aproximadamente 6% en peso, con preferencia, 2,5%, 3%, 3,5% o 4% en peso.

Se considera que, en los usos y métodos preferidos de la invención, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado es el único ingrediente terapéuticamente activo.

Sin embargo, en otros usos y métodos en los que la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos se administra junto con un agente de tratamiento dermatológico. Éste puede ser un tratamiento eficaz para enfermedades dermatológicas y en realizaciones preferentes, el uso de los dos agentes en combinación resulta superior a los resultados que cabe esperar con el uso de cualquiera de los dos agentes en forma individual. Por ejemplo, la terapia combina es eficaz para reducir las dosis de agentes dermatológicos convencionales que se prescriben normalmente como monoterapia. La administración de menores dosis de agentes terapéuticos convencionales

permite reducir los efectos secundarios que acompañan a dichos agentes convencionales.

Por lo tanto, los usos y métodos de la invención comprenden además la administración de un agente terapéutico dermatológico.

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.

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.

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

21

inflamación por mordeduras de insectos y la psoriasis, 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

Se preparó una composición farmacéutica tópica de acuerdo con la invención disolviendo 2,5% o 5,0% de la sal 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%
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%
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 fase hidrofílica se calienta a 50°C y se agrega posteriormente, enfriando todo bajo agitación.

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

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 un significativo precipitado. Se dejó enfriar la solución durante 60 minutos y la sal se separó por filtración y se secó.

Ejemplo 2

Un sujeto varón de 71 años estaba afectado por una dermatitis de contacto irritativa desde hacía más de 5 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 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 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 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 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 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.

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

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. 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 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.

Las siguientes concentraciones de oxaprozina (como la sal monoetanolamina) tuvieron como resultado una inhibición del 50% de las siguientes enzimas (IC₅₀);

Enzima	N° de MDS IC ₅₀	
	Pharma	
	Service:	
Fosfodiesterasa PDE IV	154000	22 µM
Proteína tirosina quinasa, SYK	155761	28 µM

Proteína tirosina quinasa, 155987 38 μ M
ZA70 (ZAP-70)

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

Ejemplo 6

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. 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.

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 μ g/oreja. La betametasona que se aplicó fue la forma comercial Celestone valerato® 0,1%.

Procedimiento del ensayo

Día 0

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

Día 7

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 μ l de oxazolona (1,6% en etanol 96% (p/v)) en la oreja izquierda y la oreja derecha. Se administraron soluciones de vehículo (acetona) o del artículo del ensayo 20 minutos antes y 20 minutos después de la estimulación con oxazolona.

Día 8

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	1000 μ g/oreja	11-20
3	Monoetanolamina oxaprozina	500 μ g/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.

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	-	-	-
Monoetanolamina oxaprozina	1000µg/oreja	95	P<0,001
Monoetanolamina oxaprozina	500µg/oreja	77	P<0,001
Monoetanolamina 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.

82

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 bufexamac no inhibió en absoluto la formación de edema en la oreja.

Ejemplo 8

Irritación dérmica aguda

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:

La muestra se aplicó a una 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 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 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)

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 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 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:

85
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.

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 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 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 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 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 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, 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 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 4 semanas en 2 grupos de tratamiento con dermatitis crónica de las manos. La mitad de los pacientes serán tratados con una 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 zona (el total de ambas manos) se da un puntaje entre 0 y 4 de 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 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 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 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 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 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 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 áreas de ensayo lesionadas en sujetos con reacciones alérgicas inducidas por el tratamiento con vaselina sulfato de níquel II.

REIVINDICACIONES:

1- Uso de oxaprozina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento del prurito en la piel de un sujeto, donde el medicamento está formulado para la administración tópica en la piel.

2- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una enfermedad dermatológica.

3- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una reacción de hipersensibilidad en la piel.

4- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una reacción alérgica tipo IV en la piel.

5- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una reacción alérgica tipo I en la piel.

6- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una enfermedad dermatológica seleccionada del grupo constituido por inflamación por picadura de insecto, pénfigo buloide, linfoma cutáneo de células T, dermatitis herpetiformis, foliculitis, liquen plano, liquen simple crónico,

pediculosis, prurigo nodularis, sarna, quemaduras solares y urticaria.

7- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con eczema asteótico, prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea.

8- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con medicaciones sistémicas.

9- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con exposición al agua.

10- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con una enfermedad sistémica seleccionada del grupo constituido por diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastornos de la glándula paratiroides, síndrome carcinoide, enfermedad hepática, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva, cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas, insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, linfoma, leucemia crónica, mieloma múltiple, paraproteinemia, enfermedad de los mastocitos, HIV, linfoma de células T, leucemia, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoide, gammapatía benigna, mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y

carcinoma de células escamosas de diversos órganos, tumor del cerebro, esclerosis múltiple y tumores cerebrales.

11- Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 2,5 % en peso.

12- Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 6 % en peso.

13- Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 7 % en peso.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT**Notificación de registro de
una modificación**(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

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

Fecha de envío (día/mes/año): 18 de septiembre de 2007 (18.09.2007)	
Referencia del solicitante o del agente: 38632PC01	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/DK2006/000180	Fecha de presentación (día/mes/año): 30 de marzo de 2006 (30.03.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante	☐ el inventor	☐ el agente
☐ el representante común		
Nombre y dirección: ASTION DEVELOPMENT A/S Fruebjergvej 3 Postboks 115 DK-2100 Copenhagen Ø Dinamarca	País de Nacionalidad DK	País de Residencia DK
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☒ la persona	☐ el nombre	☒ el domicilio
☐ la nacionalidad		
☐ la residencia		
Nombre y dirección: ASTION PHARMA A/S Fruebjergvej 3 DK-2100 Copenhagen Ø Dinamarca	País de Nacionalidad DK	País de Residencia DK
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias:		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☐ la Oficina receptora	☐ las Oficinas designadas concernientes	
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☒ las Oficinas seleccionadas concernientes	
☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Nevers Althea e-mail pt09.pct@wipo.int Teléfono N°: +41 22 338 74 09
Facsímil N°: +41-22 338.7130	

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

1- Uso de oxaprozina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la preparación de un medicamento para el tratamiento del prurito en la piel de un sujeto, donde el medicamento está formulado para la administración tópica en la piel.

2- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una enfermedad dermatológica.

3- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una reacción de hipersensibilidad en la piel.

4- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una reacción alérgica tipo IV en la piel.

5- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una reacción alérgica tipo I en la piel.

6- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con o causado por una enfermedad dermatológica seleccionada del grupo constituido por inflamación por picadura de insecto, pénfigo buloide, linfoma cutáneo de células T, dermatitis herpetiformis, folliculitis, liquen plano, liquen simple crónico,

pediculosis, prurigo nodularis, sarna, quemaduras solares y urticaria.

7- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con eczema asteótico, prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea.

8- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con medicaciones sistémicas.

9- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con exposición al agua.

10- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el prurito está asociado con una enfermedad sistémica seleccionada del grupo constituido por diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastornos de la glándula paratiroides, síndrome carcinoide, enfermedad hepática, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva, cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas, insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, linfomasarcoma, leucemia crónica, mileomatosis, paraproteinemia, enfermedad de los mastocitos, HIV, linfoma de células T, leucemia, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoide, gammapatía benigna, mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y

carcinoma de células escamosas de diversos órganos, tumor del cerebro, esclerosis múltiple y tumores cerebrales.

11- Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 2,5 % en peso.

12- Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 6 % en peso.

13- Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 7 % en peso.

14- Método para el tratamiento del prurito en la piel, que comprende la administración tópica de oxaprozina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la piel de un sujeto.

15- Método de acuerdo con la reivindicación 14, donde el prurito está asociado con o causado por una enfermedad dermatológica.

16- Método de acuerdo con la reivindicación 14, donde el prurito está asociado con o causado por una reacción de hipersensibilidad en la piel.

261

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)	05.07.2007
---------------------------------	------------

Referencia del Solicitante o Agente 40632PC01	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/DK 2006/000180	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>40632PC01</i>	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional <i>PCT/DK 2006/000180</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, 7 hojas, incluida esta carátula.
- Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - ☒ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total 2 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>2006.03.30</i>	Fecha de confección de este informe <i>05.07.2007</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

Campo Nº I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. 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)
2. 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

1-41 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, Nº

1 – 26 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.
3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones Nº:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
 4. ☐ 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 Nº:
 - ☐ 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 2006/000180**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° 14-26 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

porque:

- ☒ La solicitud internacional completa o las reivindicaciones N° 14-26 (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

1453

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>1-26</u>
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones:	<u>1-26</u>
	No	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si	Reivindicaciones:	<u>1-13 (para</u> <u>reivindicaciones 14-</u> <u>26, 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

106

Con respecto al ítem III

1. Las reivindicaciones 14-26 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: WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA), 26 de septiembre de 2002 (2002.09.26), mencionado

D2: US 2003/082226 A1 (SAMOUR, CARLOS M ET AL), 1 de mayo de 2003 (2003.05.01)

D3: ED, BY KATHLEEN PARFITT: "Martindale, The complete drug reference, 32nd Edition", 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON,

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. El documento D1 del estado de la técnica da a conocer la administración tópica de drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs) tales como oxaprozina, en el tratamiento de rosácea, un trastorno inflamatorio crónico. El documento D2 da a conocer composiciones tópicas que comprenden NSAIDs tales como oxaprozina en forma de sal. Las composiciones pueden ser utilizadas en el tratamiento de trastornos o desórdenes cutáneos caracterizados por inflamación cutánea.
5. No obstante, D1 y D2 fallan en revelar directamente y sin ambigüedades el uso de oxaprozina en el tratamiento tópico del prurito en la piel y, en consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 1-26 puede ser considerado novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2).

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

6. El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano. Con respecto a D2, la característica distintiva en la presente solicitud es la elección de oxaprozina entre el grupo de NSAIDs para el tratamiento definido de prurito.

El problema técnico a ser resuelto es como proveer un tratamiento efectivo del prurito en la piel, que es asociado frecuentemente con inflamación de la piel, reacciones de hipersensibilidad y enfermedades dermatológicas alérgicas.

La solución propuesta en la presente solicitud parece involucrar una actividad inventiva.

Aunque D2 sugiere el uso de NSAIDs como la oxaprozina en el tratamiento de inflamación de la piel, no indica que, en particular, la oxaprozina es efectiva en el tratamiento del prurito, aliviando no sólo la inflamación sino también las reacciones alérgicas de la piel. La presente solicitud proporciona una evidencia de la actividad de la oxaprozina en la inhibición de la proteína tirosina quinasa Syk, cuya enzima es conocida como mediadora de señalización de inmunoreceptores en un huésped de células inflamatorias que incluyen células B, mastocitos, macrófagos y neutrófilos. Estos inmunoreceptores son importantes en enfermedades alérgicas y, por ello, la inhibición de Syk por la oxiprozina puede ser relevante en el alivio de reacciones alérgicas en la piel y en el tratamiento del prurito.

La solución del problema técnico propuesto en la presente solicitud parece ser inventiva, dado que no ha sido anticipada por el estado de la técnica disponible. En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 1-26 cumple los requisitos del Artículo 33(4) en el sentido del Artículo PCT 33(3).

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

7. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-26 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.

Con respecto al ítem VIII

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

8. Las reivindicaciones 1-26 se refieren a una cantidad muy grande de enfermedades dermatológicas y sistémicas. Se encontró apoyo y revelación en el sentido de los artículos PCT 6 y 5 sólo para el tratamiento del prurito asociado con dermatitis de contacto y atópica, inflamación por picadura de insecto y psoriasis de placas.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/DK 2006/000180

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. A61K31/421 A61K31/426 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/04 A61P17/06 A61P17/08		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. AMBITOS 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	WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA) 26 de septiembre de 2002 (2002.09.26) resumen; reivindicaciones 1, 3	1-40
Y		2, 13, 22 33
X	US 2003/082226 A1 (SAMOUR, CARLOS MET AL) 1 de mayo de 2003 (2003.05.01) resumen página 3, párrafo 69 – página 4, párrafo 71	1-40
Y		2, 13, 22 33
-----/-----		
☒ 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
7 de septiembre de 2006		17.10.2006
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, Agnes

1259

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/DK 2006/000180

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
Y	ED, BY KATHLEEN PARFITT: "Martindale, The complete drug reference, 32 nd Edition" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON, XP002381108 página 71, column 2	2, 13, 22 33

110

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/DK 2006/000180

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
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	2003082226	A1	01.05.2003	NINGUNO		

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): 15 de mayo de 2006 (15.05.2006)	
Referencia del solicitante o del agente: 40632PC01	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/DK 2006/000180	Fecha de presentación (día/mes/año): 30 de marzo de 2006 (30.03.2006)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año):	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 una 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	13 de abril de 2006 (13.04.2006)
28 de junio de 2005 (28.06.2005)	60/6495,040	US	13 de abril de 2006 (13.04.2006)

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado: Gijsbertus Beijer Facsimil N° +41 22 338 82 70 Teléfono N°: +41-22 338 95 61
Facsimil N°: (41-22) 338 82 70 Formulario PCT/IB/304 (octubre 2005)	

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): 12 de mayo de 2006 (05.05.2006)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: 40632PC01	Solicitud Internacional Nº: PCT/DK 2006/000180

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

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: Olaiz, Alicia Fax Nº +41 22 338 71 30 Teléfono Nº: +41 22 338 92 88
Facsímil Nº: (41-22) 338.82.70 Formulario PCT/IB/301 (octubre 2005)	

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

Únicamente para la oficina receptora

Solicitud Internacional N°

Fecha de presentación Internacional

Nombre del organismo receptor y "Solicitud PCT
Internacional"

Referencia del solicitante o del agente: **40632PC01**
(en caso deseado) (máximo: 12 caracteres)

Campo N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL PRURITO		
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 DEVELOPMENTS A/S Fruebjergvej 3 DK-2100 Copenhagen Ø	Teléfono N°	
	Facsimil N°	
	Teleprinter N°	
	N° de registro del solicitante ante la Oficina	
Nacionalidad (país) DK	Residencia (país) DK	
Esta persona es solicitante a los propósitos de: ☐ 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 propósitos de: ☐ 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	
	Facsimil 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 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 N° IX Listado de verificación; idioma de presentación		
Esta solicitud internacional contiene:		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):
a) en forma de papel, la siguiente cantidad de hojas		
Solicitud (Incluyendo hojas de declaración)	4	1. ☒ Hoja de cálculo de tasas
Descripción (excluyendo listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos)	41	2. ☐ Poder separado original del agente
Reivindicaciones	11	3. ☐ Poder general original del agente
Resumen	1	4. ☐ Copia del poder general del agente, N° de referencia si existe:
Ilustraciones		5. ☐ Declaración explicando la falta de firma
Subtotal cantidad de hojas	57	6. ☐ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el campo: VI como ítem:
Protocolo de secuencias		7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma):
Tablas relacionadas		8. ☐ Indicaciones separadas concernientes a organismos u otro material biológico depositados
(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)		9. ☐ Listados de secuencias en forma legible por computadora (indicar tipo y cantidad de soportes)
Total cantidad de hojas	57	(i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 13ter (y no como parte de la solicitud internacional)
b) ☐ Solo en forma legible por computadora (Sección 80(a)(i))		(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
(i) ☐ Protocolo de secuencias		(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con los listados de secuencias mencionados en la columna Izquierda
(ii) ☐ Tablas relacionadas		10. ☐ Tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias (indicar tipo y cantidad De soportes)
c) ☐ También en forma legible por computadora (Sección 80(a)(ii))		(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)
(i) ☐ Protocolo de secuencias		(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)
(ii) ☐ Tablas relacionadas		(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con las tablas mencionadas en la columna izquierda
Tipo y cantidad de soportes (disquete, CD-ROM- CD-R, u otro)		11. ☐ Otros (especificar):
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)		
Figura de las ilustraciones que pueden acompañar el resumen	Idioma de presentación de la Solicitud internacional Inglés	
Campo N° 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 (cuando dos o más son competentes) ISA/	
6. ☐ Transmisión de copia de búsqueda demorada hasta el pago de la tasa de búsqueda	

Para uso exclusivo de la Oficina Internacional

Fecha de recepción de la copia registrada por la Oficina Internacional:

Esta hoja no forma parte y no está considerada como hoja de la solicitud internacional

PCT
HOJA DE CÁLCULO DE TASAS
 Anexo de la solicitud

—Para uso exclusivo de la oficina receptora—

Solicitud Internacional N°

Sello fechador de la oficina receptora

Referencia de presentación del
solicitante o del agente: 40599PC01

Solicitante

ASTION DEVELOPMENT A/S

CÁLCULO DE LAS TASAS PRESCRIPTAS

1. TASA DE TRANSMISIÓN DKK 1500 T
 2. TASA DE BÚSQUEDA DKK 11520 S

Búsqueda internacional llevada a cabo por

(Si dos o más organismos de búsqueda internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, indicar el nombre del organismo que es seleccionado para llevar a cabo la búsqueda internacional)

3. TASA INTERNACIONAL DE PRESENTACIÓN

Donde se aplican los ítem (b) y/o (c) del campo N° IX,
ingresar subtotal cantidad de hojas

Donde no se aplican los ítem (b) y (c) del campo N° IX,
ingresar total cantidad de hojas

60

La Solicitud Internacional comprende 121 hojas

i1 Primeras 30 hojas DKK 6700 i1

i2 $\frac{30}{\text{Cantidad de hojas excedentes de 30}} \times \frac{70}{\text{Tasa por hoja}} = \text{DKK 2100 i2}$

i3 Componente adicional (solo si los listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos están presentados en forma legible por computadora, según la sección 801(a)(i), o ambos en tal forma y en papel, según la sección 801(a)(ii)

$400 \times \frac{\text{Tasa por hoja}}{\text{hoja}} = \text{i3}$

Sumar montos de i1, i2, i3 e ingresar tal suma en I

(Los solicitantes de ciertos estados tienen derecho a una reducción del 75 % de la tasa internacional. Cuando el solicitante tiene (o todos los solicitantes tienen) este derecho, el total a ser ingresado en I es el 25 % de la suma de los montos ingresados en B y D.)

4. TASA POR DOCUMENTO DE PRIORIDAD (si corresponde)

P

5. TOTAL DE TASAS A PAGAR

Sumar montos de T, S, I y P e ingresar tal suma en TOTAL

DKK 21820

TOTAL

☐ Las tasas de designación aún están sin pagar

FORMA DE PAGO

☒ Autorización para debitar en cuenta (ver abajo)

☐ Giro bancario

☐ Efectivo

☐ Cupones

☐ Cheque

☐ Giro bancario

☐ Estampillas fiscales

☐ Otros (especificar)

AUTORIZACIÓN PARA DEBITAR (O ACREDITAR) EN CUENTA BANCARIA

Esta forma de pago no está disponible en todas las oficinas Receptoras

f

Oficina receptora: RO/ DK

☒ Autorización para debitar el total de las tasas indicadas Arriba

Cuenta bancaria N°: PVS25

☒ (Este casillero solo debe marcarse si los permiten las condiciones para cuenta bancaria de la oficina receptora) Autorización para debitar cualquier déficit o acreditar cualquier sobrepago del total de las tasas indicadas arriba

Fecha: 30 de marzo de 2006

Nombre: Henrik Skødt

☐ Autorización para debitar la tasa para el documento de Prioridad

Firma: (Firmado)

- (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 2006/102899 A2**
-

(51) **Clasificación internacional de patentes:**

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

- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/DK2006/000180
- (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 euroasiática (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:

- sin el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente despues de haber recibido el informe

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: TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PRURITO

(57) Resumen

La invención se refiere a métodos y medicamentos para el tratamiento de prurito en general o prurito causado por, o asociado con, enfermedades dermatológicas, incluyendo el tratamiento de la enfermedad de base, mediante la administración tópica en la piel o la administración vía sistémica a un sujeto de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos.

WO 2006/102899 A2

PCT/DK2006/000180

TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DEL PRURITO**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende: La invención proporciona métodos y medicamentos para el tratamiento de prurito en general o prurito causado por. o asociado con. Diversos eventos, tal como una enfermedad dermatológica. El tratamiento o la prevención del
10 prurito en un individuo comprende la administración vía sistémica o tópica de oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos a dicho individuo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 El prurito (picazón) es un síntoma predominante asociado con una plétora de enfermedades cutáneas, pero también puede deberse a causas sistémicas, tales como ictericia obstructiva, enfermedad renal crónica, enfermedades endocrinas y determinadas formas malignas y
20 reacciones de hipersensibilidad a drogas. El prurito se puede definir subjetivamente como una sensación localizada, no adaptable y frecuentemente desagradable en la piel, que provoca una respuesta fisiológica, dando como resultado el deseo de rascarse. La sensación de picazón varía
25 significativamente, desde ardor, pasando por picazón, hasta

la sensación de insectos desplazándose sobre la piel. El prurito persistente puede comprometer la eficacia de la piel como barrera protectora y causar un serio perjuicio en la calidad de vida. Además, el comportamiento de rascado es socialmente invalidante.

Se cree que la sensación de picazón se debe a la activación de terminales nerviosas libres localizadas en la unión dérmica-epidérmica debido a diferentes mediadores inflamatorios tales como una estimulación debida a la liberación localizada de histamina así como de otros mediadores, tales como péptidos vasoactivos, encefalinas, sustancia P y prostaglandinas. Además, se cree que el SNC juega un papel en la percepción de la picazón. Por lo tanto, ambos mecanismos, periférico y central, parecen jugar un papel en el alivio del prurito.

En consecuencia, un mecanismo farmacológico individual no puede explicar todas las causas del prurito. La histamina liberada por mastocitos puede causar prurito en personas que sufren de urticaria y otras reacciones alérgicas. La serotonina parece ser un componente clave del prurito que se produce con diversas enfermedades, incluyendo policitemia vera, uremia, colestasis y linfoma, y el prurito asociado con la morfina. Los inhibidores de serotonina tales como ciproheptadina (Periactin), pizotifen, paroxetina (Paxil) y ondansetrón (Zofran) han demostrado su eficacia en el

tratamiento de las diversas condiciones pruríticas. Los opioides desencadenan el prurito en pacientes que reciben inyecciones intraespinales de narcóticos. Las inyecciones intravenosas e intradérmicas de opioides también pueden
5 inducir picazón. Los antagonistas de narcóticos han sido utilizados con éxito para aliviar el prurito en pacientes con colestasis. La dermatitis atópica parece involucrar una liberación de citoxinas mediada por inmunidad y otros agentes proinflamatorios.

10 El prurito ha sido recientemente reclasificado por Twycross et al. (Quart. J. Med. 2003; **96**; 7-26) en cuatro diferentes clases de condiciones denominadas *pruritoceptiva* (debido a condiciones dermatológicas de tipo exposición a sarna y hongos), *neuropática* (debido a lesiones de las vías
15 aferentes del sistema nervioso, por ejemplo, neuritis periférica, tumores cerebrales, esclerosis múltiple), *neurogénica* (debido a mediadores actuando centralmente, tales como la administración de opioides) y *psicogénica*.

Actualmente no se dispone de drogas antiprurito
20 efectivas porque hasta el uso de esteroides fuertes no alivian eficazmente el prurito asociado con una cantidad de enfermedades de la piel, tales como dermatitis atópica y dermatitis de contacto. El único tratamiento efectivo disponible del prurito son los antihistamínicos, los que
25 sólo son relevantes para pruritos alérgicos derivados de la

histamina y, además, poseen efectos secundarios sedantes. La mayoría de los pacientes que sufren de prurito tienen otra etiología y no responden a los antihistamínicos. Debido a que no existe un tratamiento efectivo para la mayoría de los
5 que sufren prurito, existe una gran necesidad insatisfecha en esta indicación.

Ahora se ha descubierto que la oxaprozina, reconocida hasta el presente como una droga anti-inflamatoria no esteroide (NSAID), inhibe eficazmente las enzimas proteína
10 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 contacto.

15 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
20 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;
25 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 cox-
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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 (PDEs), que son responsables de la hidrólisis del adenosin y el 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.

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 apoptosis de los monocitos activos en forma dependiente de la dosis. (Dallegrì, 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 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 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.

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

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
5 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 la
10 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*
15 *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 (Lowe NJ, Virgadamo F, Stoughton RB. *Anti-inflammatory*
20 *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 (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 ciertas 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 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*).

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 de contacto. Además, se reporta que la aspirina y la

indometacina pueden inducir reacciones de urticaria, mientras que el piroxicam puede llevar a dermatitis fototóxicas o fotoalérgicas. Los compuestos Ketoprofeno y Bufexamac son considerados como los principales alergenos de
5 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 desarrollar una
10 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).

15

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
20 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
25 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.

Las solicitudes de patente, US2005014729 y WO05009342 (ambas de Pharmacia Corporation) se relacionan con métodos para tratar enfermedades dermatológicas, preferentemente acné, mediante la administración de un inhibidor de Cox-2. La descripción técnica que se ofrece en la presente se relaciona con el tratamiento de enfermedades de la piel mediante administración de un inhibidor de Cox-2. Se describe además que se puede utilizar cualquier compuesto que presenta inhibición de Cox-2 y que dichos compuestos preferentemente son inhibidores selectivos de Cox-2, pero que también se pueden emplear NSAID. En las publicaciones US 2005014729 y WO 05009342 se menciona una lista exhaustiva de NSAID e incluye oxaprozina. Sin embargo, las revelaciones de las US 2005104729 y WO 05009342 no son claras y son de naturaleza ambigua y las solicitudes fallan en enseñar la utilidad específica de la oxaprozina en el tratamiento de enfermedades de la piel. Asimismo, la invención definida en

US2005014729 y WO05009342 es demasiado general y más conceptual que sustancial, ya que se afirma que todas las sustancias con acción inhibidora de la cox-2 son eficaces en el tratamiento de todas las enfermedades de la piel, a pesar
5 del hecho de que algunas de ellas ya se comercializan para el tratamiento de una enfermedad dermatológica y que otras no han podido demostrar efecto en el tratamiento de enfermedades dermatológicas.

Asimismo, la invención definida en las solicitudes de
10 patente US2005014729 y WO05009342 es demasiado general y más conceptual que sustancial, ya que se afirma que todas las sustancias con acción inhibidora de la Cox-2 son eficaces en el tratamiento de todas las enfermedades de la piel, a pesar del hecho de que algunas de ellas ya se comercializan para
15 el tratamiento de una enfermedad dermatológica y que otras no han podido demostrar efecto en el tratamiento de prurito.

Las siguientes solicitudes de patentes también se relacionan con el tratamiento de enfermedades dermatológicas
20 mediante la administración de diversos NSAID, pero en ninguna se describe en forma directa y sin ambigüedades el uso de oxaprozina para el tratamiento de prurito.

La solicitud de patente JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC)
25 revela formulaciones dermatológicas que contienen una droga

sedante antiflogística y 10-20% de un agente de retención del agua. Las formulaciones están destinadas al tratamiento de la piel seca o al tratamiento de la piel seca asociada con una enfermedad de la piel, como la dermatitis atópica.

5 Como drogas antiflogísticas sedantes se sugieren NSAID en general, incluida oxaprozina, y con énfasis en parfenac (bufexamac), indometacina, ibuprofeno y tenoxicam; corticoides, como dexametasona, clobetasona, prednisolona e hidrocortisona; y derivados de la vitamina A, como el

10 tocorretinato. Es decir, de acuerdo con la invención de la JP7316075A2 se sugiere un grupo sumamente numeroso de drogas antiflogísticas sedantes, a pesar de que sus propiedades farmacológicas son muy diferentes y no tienen relación en cuanto a su naturaleza. La solicitud no dirige claramente al

15 experto hacia la utilización de oxaprozina para el tratamiento de la inflamación en una enfermedad de la piel.

La US2005232957A1 de Katz K (publicada el 20-10-2005) se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la piel seca, por ejemplo en un sujeto afectado por

20 dermatitis atópica y dermatitis de contacto. Las composiciones comprenden inhibidores de la Cox específicos (como rofecoxib) o inespecíficos (se menciona una lista exhaustiva de inhibidores de la Cox que incluye oxaprozina). El principio farmacológico de la invención se basa en la

25 hipótesis de que los inhibidores de la Cox aumentan la

concentración de cloruro de sodio en el sudor y/o la capacidad de ligadura al agua de la queratina en la epidermis, humectando la piel a través de estos mecanismos.

La WO9735573A2 (THE BOOTS COMPANY PLC) se refiere al
5 tratamiento del prurito mediante la administración de uno o más NSAID, seleccionados entre bendazac, benzidamina, diclofenac, fenbufeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam y sulindac.

La WO9511017A1 (THE BOOTS COMPANY PLC) se refiere al
10 tratamiento del prurito mediante la administración de ibuprofeno o flurbiprofeno.

La publicación WO 02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) se relaciona con un método para el tratamiento de la enfermedad de la piel, rosácea, mediante la administración
15 tópica de una droga antiinflamatoria no esteroide (NSAID).

Por consiguiente, la presente invención provee un tratamiento eficaz y seguro del prurito en general o del prurito causado por, o asociado con, enfermedades dermatológicas inflamatorias o alérgicas, incluyendo el
20 tratamiento de la enfermedad de base causante del prurito. 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 y prurito, pero con éxito limitado hasta el momento debido al poco efecto y
25 una significativa irritación de la piel.

RESUMEN DE LA INVENCION

Sorpresivamente, el inventor de la presente encontró que la oxaprozina posee un fuerte potencial terapéutico en el manejo general del prurito, así como en el tratamiento de algunas de las enfermedades de base causantes de prurito. Los datos clínicos incluidos en la presente demuestran claramente el alivio significativo inmediato y completo del prurito en pacientes afectados por dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis e inflamación por mordeduras de insectos. Además, el eritema y la descamación de la piel también mejoraron durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento de la dermatitis de contacto, dermatitis atópica y psoriasis, indicativo de un efecto terapéutico sobre la enfermedad de base causante del prurito. La oxaprozina presentó un efecto inhibidor significativamente fuerte, comparable al de la betametasona 17-valerato a dosis clínicamente relevantes.

El inventor de la presente plantea la hipótesis de que el convincente efecto antiprurito observado con la oxaprozina se relaciona con otros efectos farmacodinámicos distintos a su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.

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 micromolares de una o más de las enzimas proteína tirosina quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y PDE-IV. Se
5 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 sistémica también esté presente en dosis con acción farmacológica.

10 A diferencia de los agentes terapéuticos existentes usados para tratar enfermedades dermatológicas inflamatorias, como los eczemas, los tratamientos de acuerdo con la presente invención tienen la ventaja de no tener probabilidades de asociarse con ningún efecto secundario
15 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 forma de su sal de monoetanolamina) no produce ningún efecto secundario cutáneo en la forma de sensibilización, reacción fototóxica
20 o irritación dérmica aguda.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención del prurito en la piel, que comprende la administración por
vía sistémica o tópica en la piel de una cantidad eficaz de
25 oxaprozina, de un compuesto estrechamente relacionado o de

una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos a un sujeto que lo necesita.

En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de oxaprozina, de un compuesto estrechamente relacionado o
5 de una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para su aplicación tópica en la piel o para la administración por vía sistémica en el tratamiento o la prevención del prurito en la piel.

10 En diversos aspectos de la invención, el prurito está asociado con:

- una enfermedad dermatológica tal como una enfermedad dermatológica inflamatoria o alérgica,
- reacción de hipersensibilidad,
- 15 ▪ reacción alérgica tipo IV en la piel,
- reacción alérgica tipo I en la piel,
- inflamación por mordeduras de insectos, pénfigo bulloso, linfoma cutáneo de células T, dermatitis herpetiforme, foliculitis, líquen plano,
- 20 líquen simple crónico, pediculosis, prurigo nodular, sarna, quemaduras solares y urticaria,
- eczema asteasótico, prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea,
- 25 ▪ medicaciones sistémicas,

- exposición al agua, o
- enfermedad sistémica o falla de órganos

En otros aspectos adicionales, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una
5 enfermedad dermatológica en la que el prurito es un síntoma en la piel, que comprende la administración tópica o vía sistémica de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

10 En otros aspectos adicionales, la invención proporciona el uso de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para su aplicación tópica en la piel o la administración sistémica
15 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad dermatológica en la que el prurito es un síntoma en la piel.

En varios aspectos de ella, el tratamiento o la prevención se refiere al tratamiento o la prevención de uno o más síntomas seleccionados del grupo formado por prurito,
20 eritema, edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere al tratamiento o la prevención de prurito en general o de prurito asociado con una enfermedad.

Un aspecto de la invención se refiere a un método para el tratamiento del prurito en la piel. El método comprende la administración de una cantidad eficaz de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos a un sujeto que lo necesita.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para su aplicación tópica en la piel o la administración por vía sistémica para el tratamiento o la prevención del prurito en piel.

En el contexto de la presente invención, el término "prurito" es intercambiable con el término "picazón" y define un estado sensorial bien conocido y asociado con el deseo de rascarse. La sensación asociada con el prurito 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 esteroideas (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.

Se prevé que la oxaprozina o el compuesto estrechamente relacionado puede ser eficaz en el tratamiento del prurito causado por una plétora de cuadros, por ejemplo, que corresponden a los múltiples tipos de prurito según la clasificación de Twycross et al. (Quart. J. Med. 2003; 96:7-26), es decir, *pruritoceptivo* (cutáneos, por ejemplo, escabiosis), *neuropático* (por lesiones de las vías aferentes del sistema nervioso, por ejemplo, neuritis periférica, tumores cerebrales), *neurogénico* (por mediadores de acción

central que no lesionan el sistema nervioso central, por ejemplo, péptidos opioides de la colestasis) y *psicógeno*.

En particular, se anticipa que la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado es eficaz en el
5 tratamiento del prurito asociado con y/o causado por enfermedades dermatológicas, trastornos sistémicos, falla de órganos o el uso de diversas drogas.

En un aspecto particular, el prurito está asociado con una enfermedad dermatológica inflamatoria o una enfermedad
10 dermatológica alérgica.

En la presente se usan las siguientes definiciones:

La frase "compuesto estrechamente relacionado" se usa para definir compuestos que se asemejan a la oxaprozina en su estructura molecular, donde dichos compuestos se definen
15 en detalle más adelante.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento de prurito asociado con y/o causado por enfermedades dermatológicas" define el tratamiento de prurito en una enfermedad dermatológica, donde al menos una
20 de las enzimas seleccionadas del grupo formado por proteína tirosina quinasa Syk, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y enzima PDE-IV juega un papel en la mediación de la enfermedad dermatológica.

La frase "donde al menos una de las enzimas
25 seleccionadas del grupo que consiste en proteína tirosina

quinasa SYK, proteína tirosina quinasa ZAP-70 y enzima PDE-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
5 sobreexpresión o la cantidad excesiva de estas enzimas. Las siguientes enfermedades dermatológicas se ofrecen como ejemplos no limitativos de dichas enfermedades: acne vulgaris, eczema del adulto, alopecia, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, eczema de contacto
10 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
15 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,
20 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.

El término "células de la piel" abarca las células presentes en el estrato córneo, dermis y epidermis. Al
5 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,
10 incluido el cuero cabelludo, la frente, la cabeza, brazos, 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
15 a cualquier sujeto, pero preferiblemente es un 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
20 enfermedad dermatológica inflamatoria. El 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
25 zoológico, para deportes o mascotas domésticas, 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 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 método para retardar o impedir el desencadenamiento de síntomas de una enfermedad dermatológica inflamatoria, por ejemplo, prevenir la reaparición de inflamación o prurito.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de oxaprozina o de un compuesto relacionado que despertará una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano buscado por el investigador, el veterinario, el médico clínico u otro médico. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya la cantidad de un compuesto que, cuando es administrado, resulta suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en alguna medida el prurito que se busca tratar. La

cantidad terapéuticamente eficaz podrá variar de acuerdo con el compuesto, la enfermedad y su grado de severidad, y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar. Con respecto a la administración tópica de una cantidad eficaz de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos en la piel, se contempla aplicar una formulación dermatológica que comprende entre el 0,1% y el 10% en peso de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos a las áreas afectadas de la piel 1 a 4 veces diarias. En métodos o usos de la invención donde la oxaprozina o un derivado de la misma se administra por vía sistémica, se aplica una dosis diaria de 1-200 mg/kg de peso, de acuerdo con la duración del tratamiento, el cuadro a tratar, la formulación y la biodisponibilidad. En una realización preferente de la invención, la dosis diaria es de 5-100 mg/kg de peso. En una realización aún más preferida de la invención, la dosis diaria es de 10-50 mg/kg de peso.

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
5 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
10 a la piel abarca típicamente emulsiones (cremas), ungüentos, geles, linimentos, polvos y soluciones.

La frase "formulado para una administración sistémica" se utiliza para definir la formulación del ingrediente activo de esta invención (oxaprozina o un compuesto
15 estrechamente relacionado) en una forma de dosificación que, cuando es administrada a un sujeto da como resultado la absorción sistémica del ingrediente activo en la sangre. La frase "absorción sistémica del ingrediente activo" o "administración sistémica" son intercambiables y pretenden
20 incluir cualquier forma de administración del ingrediente activo que resulte en el ingreso del ingrediente activo en el torrente sanguíneo. Por ello, el ingrediente activo puede ser administrado por vía peroral, transdérmica, transmucosa o parenteral, con preferencia, por la vía oral.

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. Los ejemplos no limitativos de dichas enfermedades dermatológicas son: acné vulgaris, alopecia, eczema asteatósico, melanomas, inflamación por mordedura de insectos, reacciones de la piel inducidas por drogas, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso discoide, epidermolisis bullosa, eritrodermia, eritema nudoso, eritema multiforme, líquen simple crónico, líquen plano, pénfigo, penfigoide, fotodermatosis, pitiriasis, rosea, pioderma gangrenoso, pomfolix, psoriasis, prurigo nodular, rosácea, escabiosis, 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.

Otros ejemplos son aquellos asociados con la dermatitis atópica, incluyendo diversas formas de la misma, y dermatitis de contacto, incluyendo diversas formas de la misma.

Las causas dermatológicas del prurito a menudo se relaciona con las reacciones de hipersensibilidad en la 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 infancia, eczema de
5 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 alérgica, dermatitis de
10 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, foliculitis, líquen plano, líquen simple crónico,
15 pediculosis (infestación por piojos), prurigo nodular, psoriasis, escabiosis, quemaduras de sol, urticaria y eczema xerótico.

En tanto el tratamiento de prurito en eczemas es uno de los objetos de otra solicitud de patente del mismo inventor,
20 una realización preferida de esta invención se refiere al tratamiento del prurito no asociado directamente con eczemas, sino con el tratamiento del prurito asociado con otras enfermedades dermatológicas tales como las mencionadas más adelante.

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), picaduras de insecto, 5 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.

La inflamación por mordeduras de insectos se refiere a 10 la inflamación y/o reacción alérgica causada por la picadura en la piel por insectos, por ejemplo, mosquitos, moscas, pulgas y semejantes.

El pénfigo buloide es una enfermedad dermatológica que presenta inicialmente lesiones urticantes pruríticas. Luego 15 de la urticaria se producen ampollas tensas.

El linfoma cutáneo de células T (micosis fungoides) es una enfermedad dermatológica que presenta parches eczematosos ovalados en la piel no expuesta al sol (por ejemplo, en las nalgas). Es posible la presentación de 20 nuevas dermatitis eczematosas en adultos ancianos. Posible presentación como eritroderma (dermatitis exfoliativa).

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad dermatológica que afecta la espina lumbosacra, codos o rodillas.

La folliculitis es una enfermedad dermatológica que presenta un prurito desproporcionado con la aparición de dermatitis.

El líquen plano es una enfermedad dermatológica que
5 presenta lesiones localizadas, frecuentemente en las muñecas flexoras.

El líquen simple crónico es el eczema que se produce por reacción al rascado o frotado repetido de la piel en un sitio. El hábito del rascado nervioso puede llevar a la piel
10 engrosada, decolorada en la muñeca, tobillo, pubis o nuca. El rascado de la piel puede producir pequeñas pápulas del mismo tipo de exantema que se denomina prurigo nodular.

La pediculosis (infestación por piojos) es una enfermedad dermatológica causada por piojos.

15 El prurigo nodular se refiere a una condición de la piel en la cual se forman nudosidades duras tipo costra en la piel, las que pican intensamente, algunas veces constantemente y mayormente de noche.

La sarna es una enfermedad dermatológica que presenta
20 picaduras en el tejido de manos, axilas y genitales, placas hiperqueratóticas, pápulas pruríticas o escamas.

La quemadura solar es una posible enfermedad dermatológica causada por fotosensibilización (por ejemplo, a drogas antiinflamatorias no esteroides y cosméticos).

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.

El eczema asteatósico (eczema xerótico) denomina al eczema que seca la piel, causándole finas grietas y que usualmente afecta primero la región inferior de las piernas, donde hay menos glándulas sebáceas. Se presenta habitualmente en los ancianos, especialmente durante los meses de invierno que transcurren puertas adentro en ambientes con baja humedad. Los ancianos pueden desarrollar un cuadro que se denomina prurito senil.

La dermatitis por estasis se refiere al eczema que aparece en pantorrillas, tobillos y pies de personas que tienen venas varicosas u otros cuadros con insuficiente circulación sanguínea en la parte inferior de las piernas; en este tipo de dermatitis se hinchan las piernas lo que provoca prurito, con pequeñas pápulas rojas, oscurecimiento de la piel y, en ocasiones, úlceras de tobillo.

La psoriasis se refiere a una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por hiperproliferación de la epidermis. Esta enfermedad se manifiesta con placas rojas (eritema) cubiertas por escamas blancuzcas (descamación) que

se separan de la piel; el prurito es un síntoma predominante y molesto.

La dermatitis seborreica puede ser considerada un tipo de eczema, si bien genera un exantema más graso que el usual en el eczema. Esta dermatitis descamativa aparece habitualmente en el cuero cabelludo de los lactantes (como costra láctea) o como caspa en los adultos. Probablemente sea desencadenada por el hongo de la piel *Pityrosporum ovale*, y habitualmente afecta la cara o el cuello, alrededor de la nariz y la línea de implantación del pelo.

La seborrea es un cuadro que se caracteriza por excesiva grasitud de la piel, especialmente la del cuero cabelludo y la cara, pero sin el enrojecimiento ni la descamación que caracterizan a la dermatitis seborreica.

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 (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 resultado 10 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 abiertas).

15

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

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

- infecciones con bacterias, virus, hongos y 25 parásitos, tales como parásitos tropicales e intestinales

(rubeola, varicela, triquinosis, oncocerciasis, esquistosomiasis),

• enfermedades endócrinas, tales como diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastornos de la glándula paratiroides, síndrome carcinoide, enfermedades hepáticas, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia obstructiva (en el tracto biliar o extrahepática), cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas,

• enfermedades renales, tales como insuficiencia renal crónica y uremia,

• enfermedades hematológicas tales como policitemia vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide, linfosarcoma, leucemia crónica, mielomatosis, paraproteinemia, enfermedades de mastocitos, VIH, síndrome de Sezary (linfoma de células T), leucemia, mieloma múltiple, macroglobinemia de Waldenström, gamopatía benigna, mastocitosis sistémica,

• forma maligna oculta, tales como trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma escamoso de células de diversos órganos, tumor cerebral,

• enfermedades neurológicas tales como esclerosis múltiple, tumor cerebral,

• causas psiquiátricas/psicogénicas tales como estrés emocional y trauma psicológico,

• drogas tales como alcaloides de opio, estimulantes/depresores del SNC, niacinamida, cimetidina, aspirina, quinidina, cloroquina.

Los ejemplos típicos de enfermedades sistémicas que
5 causan prurito y son realizaciones de la presente invención
son: diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, trastorno de
la glándula paratiroides, síndrome carcinoide, enfermedad
hepática, embarazo, colestasis intrahepática, ictericia
obstructiva (en el tracto biliar o extrahepática), cirrosis
10 biliar primaria, colestasis inducida por drogas,
insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia vera,
déficit de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides,
linfoma, leucemia crónica, mielomatosis,
paraproteïnemia, enfermedad de los mastocitos, VIH,
15 enfermedad de Sezary (linfoma de células T), leucemia,
mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, micosis
fungoide, gammapatía benigna, mastocitosis sistémica,
trastornos hematológicos y linfoproliferativos,
carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células
20 escamosas de diversos órganos, tumor del cerebro, esclerosis
múltiple y tumores cerebrales.

Se considera que en algunas realizaciones de la
invención la oxaprozina, un compuesto estrechamente
relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los
25 mismos permite tratar eficazmente uno o más síntomas de una

enfermedad dermatológica, tal como el tratamiento o la
prevención de uno o más síntomas seleccionados del grupo
formado por prurito, eritema, edema y descamación en un
sujeto. Esto quiere decir que también es tratada la
5 enfermedad de base.

Por ello, otro aspecto de la invención se refiere al
uso de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o
una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la
preparación de un medicamento formulado para la
10 administración vía sistémica o tópica en la piel para el
tratamiento de una enfermedad dermatológica en la cual el
prurito es un síntoma.

Por lo tanto, la invención se refiere también a un
método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad
15 dermatológica en la cual el prurito es un síntoma, que
comprende la administración vía sistémica o tópica de una
cantidad eficaz de oxaprozina, un compuesto estrechamente
relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los
mismos en un sujeto que lo necesita.

20 Los ejemplos no limitativos 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
25 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
5 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,
10 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.

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para la administración vía sistémica o tópica en la piel para el
20 tratamiento o la prevención de uno o más síntomas seleccionados del grupo formado por prurito, eritema, edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica, tal como psoriasis o dermatitis seborreica.

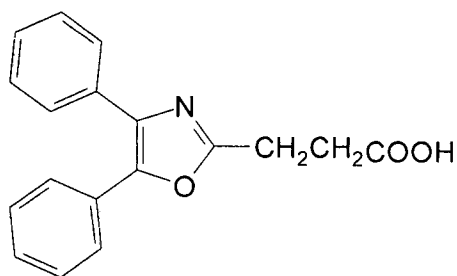
Por ello, la invención se refiere también a un método
25 para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas

seleccionados del grupo formado por prurito, eritema, edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica, que comprende la administración vía sistémica o tópica en la piel de una cantidad eficaz de oxaprozina, un
5 compuesto estrechamente relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos a un sujeto que lo necesita.

Oxaprozina y compuestos estrechamente relacionados

Como se mencionó, en realizaciones actuales de interés
10 de la invención, el inhibidor de la proteína quinasa SYK y de la proteína quinasa ZAP-70 y/o de la enzima PDE-IV es la oxaprozina o una sal de la misma.

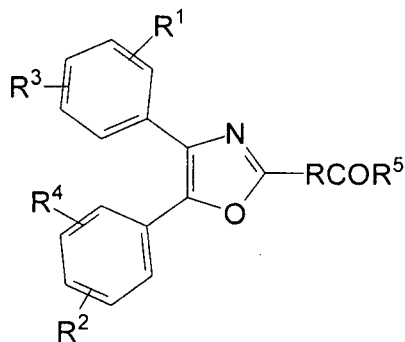
El nombre químico de la oxaprozina es ácido 4,5-difenil-2-oxazol-propiónico, y tiene la siguiente estructura
15 química:



Queda entendido que en una realización preferente de la invención, la oxaprozina se aplica en forma no derivada o como sal de la misma adecuada para uso farmacéutico, o como
20 éster o amida hidrolizable.

Se anticipa que el novedoso efecto farmacodinámico de la oxaprozina lo exhiben también los compuestos estrechamente relacionados estructuralmente y los bioisósteros de la oxaprozina. Varios de estos compuestos con acción antiinflamatoria han sido descriptos en la literatura de patentes. Los derivados en general, así como su fabricación, están descriptos en la Patente de los Estados Unidos. N° US 3.578.671. Derivados específicos y su fabricación están descriptos en la Patente de los Estados Unidos. N° 5.380.738 (4-fluorofenil y 4-metilsulfonilfenil), Patente de los Estados Unidos. N° 4.659.728 (derivados hidroxí sustituidos), US 6.090.834 (derivados sulfonilo), Patente de los Estados Unidos. N° 3.506.679 (derivados 4,5-diariltiazol).

Por ello, tal como se usa en la presente, el término "compuesto estrechamente relacionado" incluye compuestos con la fórmula general I:



I

y bioisósteros de los mismos.

Los derivados de oxaprozina 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. El grupo

5 ácido puede ser derivatizado en amidas y ésteres, con preferencia, en amidas y ésteres hidrolizables, que tras la administración a un ser humano o a un animal, es capaz de proveer (directa o indirectamente) oxaprozina o un metabolito activo o residuo de los mismos o un derivado de

10 oxazina como se defina aquí. Además, la cadena R y 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, el término "derivados de los mismos" incluyen también bioisómeros donde el

15 oxígeno del anillo oxazol está reemplazado por azufre (S) dando un anillo tiazol. También se puede suministrar un bioisómero reemplazando el grupo ácido carboxílico por un tioácido, opcionalmente en la forma de un tioéster, por selección adecuada de R⁵.

20

Tal como se usa en la presente, el grupo R define principalmente una cadena de carbonos alifáticos lineal o ramificada, saturada o insaturada que contiene 2 átomos de carbono unidos por un extremo en la posición 2 del anillo

25 oxazol y por el otro extremo a COR⁵. Por lo tanto, la cadena

R en combinación con el grupo COR^5 forma los ácidos n-propiónico, iso-propiónico y propionénico, ésteres y amidas de los mismos. En realizaciones estrechamente relacionadas, el grupo R define un radical alifático de cadena lineal o
5 ramificada, saturado o insaturado que contiene 1 o 3 átomos de carbono. Por lo tanto, se contemplan también los ácidos acético, acrílico y butírico, ésteres y amidas de los mismos.

Por lo tanto, R se puede seleccionar entre C_{1-3} -alquilo,
10 C_{2-3} -alquenoilo, y C_{2-3} -alquinoilo. Los grupos C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenoilo y C_{2-3} -alquinoilo se pueden derivatizar por sustitución de un átomo de hidrógeno con ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), amino (NH_2) y nitro (NO_2).

15 En realizaciones preferidas, el grupo R constituye, junto con el COR^5 , una cadena lateral ácido libre (donde R^5 es hidroxilo (OH) o sulfhidrilo (SH)) tal como en la forma de ácido acético, ácido acrílico, ácido propiónico o ácido butírico, incluyendo isómeros insaturados, geométricos o
20 estéricos de los mismos. Sin embargo, en otras realizaciones, el ácido libre (R^5 es OH o SH) es convertido en ésteres (R^5 es OR^6 o SR^6) o amidas (R^5 es amino (NH_2), amino primario (NHR') o amino secundario ($\text{NR}'\text{R}''$)) adecuados.

Por consiguiente, R⁵ se puede seleccionar entre OH, OR⁶, NH₂, NHR', NR'R'', SH o SR⁶;

R⁶ designa un radical seleccionado entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo y arilo.

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

El término "arilo" significa fenilo, fenilo mono o disustituido, donde uno o dos hidrógenos han sido reemplazados por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-
10 alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcoxilo, carboxi (CO), derivado carboxi (COR'), carboxialdehído (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).
15 Preferiblemente, el término "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 Los términos "R¹, R², R³ y R⁴" se usan para definir sustituyentes de los anillos fenilo de fórmula I de modo de 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"
25 designa la sustitución de uno o dos hidrógenos en cada

anillo fenilo con R^1 y/o R^3 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 designan de manera independiente radicales
5 seleccionados entre hidruro, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 alcoxilo, carboxilo (CO), carboxialdehído (CHO), ácido carboxílico (COOH) y un derivado de los mismos (CO-Me, CO-Et), ciano (CN), halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), derivados hidroxilados (OR'),
10 amino (NH_2), amino primario (NHR'), amino secundario (NR'R''), nitro (NO_2), sulfonilo (HSO_2) y derivados de sulfonilo (R^7-SO_2), en donde R^5 , R^6 y R'' son como se definieron precedentemente. R^7 designa un sustituyente seleccionado entre C_1-C_6 alquilo, arilo, NH_2 , NHR', NR'R'', en
15 donde arilo, R' y R'' son como se definieron precedentemente.

R^3 y R^4 designan, de manera independiente, radicales seleccionados entre hidruro, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 alcoxilo, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, CN, COR^5 , halógeno, OH, OR', NH_2 , NHR', NR'R'' y NO_2 , en donde
20 R^5 , R^6 , R' y R'' son como se definieron precedentemente. 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,
25 R^3 y R^4 designan, cada uno, hidruro.

En el contexto de la presente C_{1-3} -alquilo se usa para definir una cadena de carbonos lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y donde la cadena de carbonos está situada entre el anillo oxazol y el grupo $COOR^5$, por ejemplo $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$, incluyendo isómeros de los mismos. Del mismo modo, C_{2-3} -alquenilo y C_{2-3} -alquinilo significa una cadena de carbonos alifáticos que contiene 2 o 3 átomos de carbono, por ejemplo $-CHCH-$, $-CC-$, $-CHCHCH_2-$, $-CCCH_2-$, incluyendo isómeros de los mismos.

C_{1-6} -alquilo se usa para definir un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene el 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.

C_{2-6} -alquenilo define radicales alquilenos insaturados de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 1- o 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y semejantes e isómeros de los mismos.

Un C_{2-3} -alquinilo define radicales alquinilo insaturados de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 1- o 2-propinilo e isómeros de los mismos.

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, C₂₋₆-alquenilo, optativamente
5 pueden ser monosustituidos con CN, CO, CHO, COR⁵, halógeno, OH, OR' 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. El término "hidruro" designa un único átomo de hidrógeno
10 (H).

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

Según se mencionó, en realizaciones preferidas de interés de la invención, la oxaprozina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma, es el ingrediente
20 terapéuticamente activo.

En otras realizaciones de interés, el ingrediente terapéuticamente activo es un compuesto estrechamente relacionado de acuerdo con la fórmula I. En un grupo de realizaciones, designado A, R es -CH₂-. En otro grupo de
25 realizaciones, designadas B, R se selecciona entre C₂-

alquilo, C₂-alquenilo, y C₂-alquinilo, por ejemplo -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
5 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,
10 R⁶, R⁷, R' y R" tienen las formas antes definidas.

En otras realizaciones más 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 OR' y R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' y R"
15 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, AA,
20 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
indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno
fue reemplazado por sustituyentes 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, R⁵, R⁶,
5 R⁷, R' y R" tienen las formas definidas bajo los respectivos grupos de realizaciones, pero el término "arilo" se usa para indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, y
10 NO₂.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos R² y R⁴ designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, COOH, halógeno, OH, NH₂, NHR,
15 NR'R", NO₂, HSO₂, R⁷-SO₂ y R¹, R³, R⁵, R' y R" tienen la forma definida bajo sus respectivas realizaciones. En dichas realizaciones, el término "arilo" se usa para indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-
20 alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, y NO₂.

En otras realizaciones adicionales de interés de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA y CB, los grupos C₁₋₆-alquilo, C₁₋₉-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₉-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo y C₂₋₉-alquinilo optativamente pueden monosustituirse con CN,
25 halógeno, OH, O' NH₂, NHR', NR'R" y nitro y R¹, R², R³, R⁴,

R⁵, R⁶, R⁷, R' y R" tienen la forma definida bajo sus respectivas realizaciones. En dichas realizaciones, el término "arilo" se usa para indicar fenilo o fenilo monosustituido, donde un hidrógeno fue reemplazado por
5 sustituyentes seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo, CN, CHO, COOH, halógeno, OH, NH₂, y NO₂.

Queda entendido que en otras realizaciones adicionales de interés de todo lo anterior, R es -CH₂- o C₂-alquilo o C₂-alquenilo.

10 Los ejemplos típicos de compuestos estrechamente relacionados son:

ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

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 4,5-difeniloxazol-2-il)-propionamida;

etil éster del ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico,
20 opcionalmente en la forma de su metil éster;

ácido 4-(4-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su metil
25 éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su metil
5 éster;

amida 4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxazolpropiónica;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o
10 metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de
15 su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

20 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o
25 metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil-5-(3,4-difluorofenil))-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

10 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 4-[4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente
15 en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

20 ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil) fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

10 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

20 [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etilo;

5 ácido etil [5-(4-clorofenil) - 4-feniltiazol] 2-il propiónico;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

10 [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metilo;

15 [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metilo;

20 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de metilo;

5 [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de metilo.

En resumen, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado incluye derivados de acuerdo con la fórmula I, que incluyen metabolitos de oxaprozina y prodrogas adecuadas
10 de la misma, bioisósteros de la misma y sales aceptables para uso farmacéutico de la misma, incluso un solvato de la sal. Los ejemplos típicos de sales adecuadas son formiato, acetato, propionato, ascorbilo y benzoilato. Los ejemplos de metabolitos de la oxaprozina son oxaprozina hidrox
15 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 Estados Unidos. N° 4.659.728.

20 Cuando se considera suministrar formulaciones dermatológicas que comprenden cantidades elevadas de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado completamente disueltas, es necesario mejorar la solubilidad de los principios activos. Un medio para hacerlo es mejorar
25 la solubilidad de la oxaprozina formando una sal

hidrosoluble de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado definido en la presente. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, optativamente donde R^5 es hidroxil (OH), la oxaprozina en sí o un compuesto
5 estrechamente relacionado se puede suministrar como sal hidrosoluble adecuada para uso farmacéutico.

El término "hidrosoluble" se usa para definir oxaprozina o un derivado de la misma modificado en forma que resulte una solubilidad en agua muy superior a la de la
10 oxaprozina en sí, por ejemplo 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400, 500, 750 y 1000 veces superior. La solubilidad de la oxaprozina en agua a 25°C es de aproximadamente 1,7 mg/ml. Por lo tanto, una modificación hidrosoluble de la oxaprozina o de un derivado de la misma
15 significa una modificación que tiene como resultado una solubilidad en agua a 25°C de la oxaprozina o compuesto relacionado modificados de por lo menos 50 mg/ml, tal como de por lo menos 75, 100, 150, 200, 250 o incluso de por lo menos 300 mg/ml.

20 El término "compuesto estrechamente relacionado" se usa también para definir una sal de oxaprozina o del compuesto relacionado adecuada para uso farmacéutico. Por lo tanto, la oxaprozina y el compuesto estrechamente relacionado donde R^5 es hidroxil (OH) se puede suministrar en la forma de una sal
25 única, tanto como sal por adición de base como una sal por

adición de ácido, o en la forma de una sal doble, en el caso en que tanto el ácido carboxílico libre y el nitrógeno del anillo oxazol formen una sal.

En el contexto de la presente, la frase "una sal
5 adecuada para uso farmacéutico" comprende una sal por adición de base derivada de la reacción de la entidad ácido propiónico libre con bases inorgánicas (hidróxidos) o bases orgánicas o/y una sal por adición de ácido derivada de la reacción del nitrógeno básico del anillo oxazol con ácidos
10 adecuados para uso farmacéutico. Por lo tanto, queda entendido que la oxaprozina se puede suministrar en la forma de sal por adición de ácido o de sal por adición de base o en la forma de sal doble por la adición mixta de un ácido y la adición de una base.

15 Los ejemplos sales por adición de base comprenden sales de Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn y Mn. Bases orgánicas típicas para usar en la preparación de una sal por adición de base son aminas primarias, secundarias o terciarias, incluyendo alquilfenilamina, amonio, 2-aminoetanol, aminopirimidina,
20 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,
25 metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína,

purina, pirrolidina, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, espermidina, y semejantes). 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 sustituida donde los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, amonio o sales de amonio sustituidas y sales de aluminio.

Los ejemplos de sales por adición de ácidos incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, carbónico monoácido, fosfórico, fosfórico monoácido, fosfórico diácido, sulfúrico, sulfúrico monoácido, yodhídrico o fosforoso y semejantes, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico y semejantes. También se incluyen sales de aminoácidos, como arginatos y semejantes, y sales de ácidos

orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y semejantes.

Cuando la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado se suministran en la forma de sal, incluye un
5 solvato adecuado para uso farmacéutico, que puede ser un hidrato (que comprende desde medio mol de H_2O hasta aproximadamente 10 moles de H_2O por mol de sal) o comprender otros solventes de cristalización, por ejemplo alcoholes.

Según se mencionó, el ingrediente activo de la
10 invención es administrado a un sujeto a través de cualquier vía de administración que resulte en la presencia local del agonista en la piel o en la absorción sistémica.

En realizaciones actuales de interés de la invención, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado con
15 ella, es administrada tópicamente en la piel de un sujeto. Es decir que la oxaprozina, o un medicamento con ella, se formula preferentemente para su aplicación tópica sobre la piel, tal como se formula en forma líquida o semisólida (incluyendo, por ejemplo, ungüentos, emulsiones, incluyendo
20 microemulsiones y liposomas, geles, linimentos, polvos o aerosoles), o puede ser provista en combinación con un vehículo "finito", por ejemplo, un material no unttable que mantiene su forma, incluyendo, por ejemplo, un parche, bioadhesivos, vendajes o apósitos. La oxaprozina o un
25 compuesto estrechamente relacionado puede ser formulada en

forma acuosa o no acuosa, tal como una solución, emulsión, dispersión, suspensión o ungüento.

La administración tópica se refiere a la aplicación de
5 una composición dermatológica que comprende oxaprozina o un
compuesto estrechamente relacionado en una concentración de
0,01 - 50,0% en peso. La cantidad de composición
dermatológica aplicada depende de la duración del
tratamiento, de las condiciones a ser tratadas y de la
10 formulación. En una realización preferida de la invención,
la concentración de oxaprozina o de un compuesto
estrechamente relacionado en la composición dermatológica es
de 0,1 - 20,0% en peso. En una realización aún más preferida
de la invención, la concentración en la formulación es de
15 0,5 - 10,0% en peso.

Al considerar una aplicación de una cantidad más eficaz
de los compuestos activos de la invención un medicamento tal
como una formulación dermatológica, y métodos de
administración tópica de una cantidad eficaz para uso
20 terapéutico puede comprender oxaprozina o un compuesto
estrechamente relacionado en una cantidad de al menos 0,5%
en peso, con mayor preferencia, al menos 1% en peso, con aún
mayor preferencia, al menos 1,5% en peso, con mayor
preferencia, al menos 2% en peso, tal como aproximadamente
25 al menos 2,5% en peso, aproximadamente al menos 3% en peso,

aproximadamente al menos 3,5% en peso, aproximadamente al menos 4% en peso, aproximadamente al menos 4,5% en peso, aproximadamente al menos 5% en peso, aproximadamente al menos 5,5% en peso, aproximadamente al menos 6% en peso o
5 aproximadamente al menos 7% en peso.

Si bien la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado son bien tolerados en la piel, se puede considerar la aplicación de cantidades de los principios activos que garanticen un tratamiento seguro. Por ello, un
10 medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad menor que un 7% en peso, con preferencia, menor que un 6,5% en peso, con mayor
15 preferencia, menor que un 6% en peso, , con aún mayor preferencia, menor que un 5,5% en peso, con mayor preferencia aún, menor que un 5% en peso, tal como menos que un 4,5% en peso, tal como menos que un 4% en peso o tal como menos que un 3,5% en peso.

20 Por lo tanto, en realizaciones preferidas de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal
25 de los mismos en una cantidad que están en un rango entre

0,5 y 10% en peso, tal como entre 0,5 y 8% en peso, con preferencia, entre 0,5 y 7% en peso, tal como 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. En realizaciones aún más preferidas de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos en una cantidad entre 1 y 7% en peso, con preferencia, 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 entre 1 y 4% en peso, entre 1 y 3,5% en peso, % en peso, tal como entre 1 y 3% en peso. En realizaciones más preferidas aún de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina, un compuesto estrechamente relacionado o una sal de los mismos en una cantidad entre 1,5 y 7% en peso, con preferencia, 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 1,5 y 4% en peso, entre 1,5 y 3,5% en peso, tal como entre 1,5 y 3% en peso.

En realizaciones de interés de la invención, un medicamento tal como una formulación dermatológica y métodos

de administración tópica de una cantidad eficaz para uso terapéutico puede comprender oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado en una cantidad de aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 1,5% en peso, aproximadamente 2% en peso, aproximadamente 2,5% en peso, aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 3,5% en peso, aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 4,5% en peso, aproximadamente 6% en peso o aproximadamente 6% en peso, con preferencia, 2,5%, 3%, 3,5% o 4% en peso.

10 Se considera que, en los usos y métodos preferidos de la invención, la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado es el único ingrediente terapéuticamente activo.

 Sin embargo, en otros usos y métodos en los que la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado o una
15 sal de los mismos se administra junto con un agente de tratamiento dermatológico. Éste puede ser un tratamiento eficaz para enfermedades dermatológicas y en realizaciones preferentes, el uso de los dos agentes en combinación resulta superior a los resultados que cabe esperar con el
20 uso de cualquiera de los dos agentes en forma individual. Por ejemplo, la terapia combina es eficaz para reducir las dosis de agentes dermatológicos convencionales que se prescriben normalmente como monoterapia. La administración de menores dosis de agentes terapéuticos convencionales

permite reducir los efectos secundarios que acompañan a dichos agentes convencionales.

Por lo tanto, los usos y métodos de la invención comprenden además la administración de un agente terapéutico
5 dermatológico.

Los ejemplos típicos de agentes terapéuticos dermatológicos son antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos, agentes antipruriginosos, agentes antivirales, agentes para combatir
10 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
15 bradiquinina o inhibidores de la NO-sintetasa.

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
20 la sal soluble en agua de oxaprozina.

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, respectivamente.

El ejemplo 5 demuestra las nuevas propiedades farmacológicas de la oxaprozina, que no se pudieron
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 clínica del efecto de la oxaprozina en el tratamiento del

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se preparó una composición farmacéutica tópica de acuerdo con la invención disolviendo 2,5% o 5,0% de la sal
5 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%
10	Triglicéridos de cadena mediana (MCT)	20%
	Vaselina, blanca	10%
	Parafina, liviana	10%
	Cetanol	4%

Fase hidrofílica

15	Oxaprozina, sal monoetanolamina	2.5%
	Agua	42.5%
	Goma xantano	0.5%
	Glicerol	2%
	Propilenglicol	2%
20	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 fase hidrofílica se calienta a 50°C y se agrega
25 posteriormente, enfriando todo bajo agitación.

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

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

5 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 un significativo precipitado. Se dejó enfriar la solución durante 60 minutos y la sal se separó por filtración y se
10 secó.

Ejemplo 2

Un sujeto varón de 71 años estaba afectado por una dermatitis de contacto irritativa desde hacía más de 5 años. La dermatitis aparecía habitualmente en las piernas. Los
15 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 tuvieron un efecto terapéutico relativamente bueno sobre el
20 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
25 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 a aplicar la emulsión tres veces diarias el primer día y dos veces diarias a lo largo de las dos semanas siguientes, durante
5 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 el tratamiento fue interrumpido. Dos semanas después, el eritema todavía no había reaparecido. Esto indica un buen efecto terapéutico
10 sorprendente, no solamente sobre el prurito, sino también sobre la enfermedad de base.

Una mujer de 31 años venía sufriendo dermatitis atópica durante por lo menos 2 años. La dermatitis aparecía en la
15 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 eritema, pero sin efecto a corto plazo sobre el prurito.

20 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
25 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.

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

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. 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 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.

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 MDS	IC_{50}
	Pharma	
	Service:	
Fosfodiesterasa PDE IV	154000	22 μ M
Proteína tirosina quinasa, SYK	155761	28 μ M

Proteína tirosina quinasa, 155987 38 μ M
ZA70 (ZAP-70)

En comparación, Bufexamac sólo exhibe efecto inhibidor 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. Este
10 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 μ g/oreja. La betametasona que se aplicó fue la forma comercial Celestone valerato®
20 0,1%.

Procedimiento del ensayo

Día 0

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

Día 7

5 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 μ l de oxazolona (1,6% en etanol 96% (p/v)) en la oreja izquierda y la oreja derecha. Se administraron
10 soluciones de vehículo (acetona) o del artículo del ensayo 20 minutos antes y 20 minutos después de la estimulación con oxazolona.

Día 8

24 horas después de la estimulación con oxazolona, se
15 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	1000 μ g/oreja	11-20
3	Monoetanolamina oxaprozina	500 μ g/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.

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	-	-	-
Monoetanolamina oxaprozina	1000µg/oreja	95	P<0,001
Monoetanolamina oxaprozina	500µg/oreja	77	P<0,001
Monoetanolamina oxaprozina	250µg/oreja	53	P<0,001
Betametasona 17-valerato	20µg/oreja	66	P<0,001

5 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

- 5 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
10 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:

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

Ejemplo 8

- 20 **Irritación dérmica aguda**

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.

- 25 Procedimiento:

La muestra se aplicó a una 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.

5 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:

10 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
15 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)

20 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
25 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 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:

10 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.

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

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

20 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 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 y la aplicación tópica de agua destilada, seguida de una
5 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
10 solución fisiológica.

Resultados:

Durante el examen que siguió al retiro del vendaje oclusivo (fase de estimulación) de los animales del grupo tratado no se observaron reacciones cutáneas macroscópicas
15 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 oxaprozina no causa reacciones de sensibilización.

Ejemplo 9

20 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, mediante la aplicación diaria de una dosis de 2 ml por animal por día durante 28 días consecutivos sobre piel no
25 lesionada de conejos.

Se efectuaron exámenes cutáneos macroscópicos diariamente durante los 28 días justo antes de la aplicación diaria de la emulsión. Se evaluó la presencia de eritema, edema, sequedad, elasticidad y espesor de los pliegues de la
5 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
10 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.

15

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
20 preparación del estudio o vehículo dos veces diarias durante 4 semanas en 2 grupos de tratamiento con dermatitis crónica de las manos. La mitad de los pacientes serán tratados con una formulación de oxaprozina en crema, por ejemplo, sal monoetanolamina de oxaprozina en una concentración del 2,5%
25 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
5 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
10 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
15 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

20 Para cada zona (el total de ambas manos) se da un puntaje entre 0 y 4 de 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).

5 **Ejemplo 11**

La eficacia de la oxaprozina o de un compuesto 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
10 ensayo personas con alergia conocida al níquel y con piel sana en el área de la prueba. De acuerdo con un 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
15 aplicación de vaselina sulfato de níquel II y la medicación del ensayo con el fin de ensayar la eficacia. La 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
20 aplicada a la zona del ensayo es de aproximadamente 15 mg y 40 mg, respectivamente. Como control positivo se 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
25 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 μ l de cada preparación del estudio a las respectivas zonas del ensayo, por ejemplo usando cámaras
5 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
10 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
15 Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finlandia, con un diámetro interno de 12 mm. Se usarán aproximadamente 30 μ l 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
20 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
25 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:

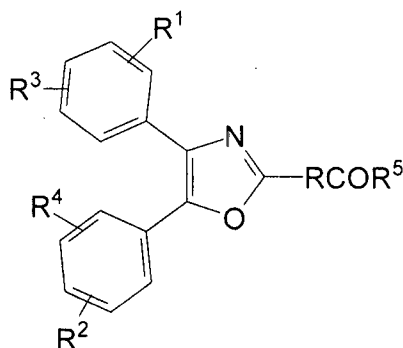
0 = ninguna reacción, 1 = eritema, pero sin induración,
5 2 = eritema, induración, posibles pápulas discretas, 3 =
eritema, induración, pápulas, vesículas, 4 = eritema,
induración, vesículas confluentes.

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. Uso de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para la administración tópica en la piel para el tratamiento o la prevención de prurito en la piel de un sujeto,

en donde el compuesto estrechamente relacionado está definido por la fórmula general I:



I

y en donde

R se selecciona entre C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo y C₂₋₃-alquinilo y R es derivatizado opcionalmente por substitución 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

R^3 y R^4 designan de manera independiente radicales seleccionados entre hidruro, C_{1-6} -alquilo y C_{2-6} -alquenilo;

5 R^5 designa radicales seleccionados entre OH, OR^6 , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, SH y SR^6 ;

R^6 designa radicales seleccionados entre C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo y arilo.

R^7 designa radicales seleccionados entre C_{1-6} -alquilo, arilo, NH_2 , NHR' y $NR'R''$;

10 R' y R'' definen el mismo grupo o un grupo diferente seleccionado entre C_{1-6} -alquilo y C_{2-6} -alquenilo; y

"arilo" significa fenilo o fenilo mono o disustituido, donde un hidrógeno ha sido reemplazado por
15 sustituyentes seleccionados entre C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{1-6} -alcoxilo, CO, CHO, CN, halógeno, OH, NH_2 y NO_2 .

y en donde el oxígeno del anillo oxazol está reemplazado opcionalmente por azufre (S) para proveer un
20 anillo tiazol.

2. Uso de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal adecuada para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para la administración por vía
25 sistémica para el tratamiento del prurito en un sujeto,

donde el compuesto estrechamente relacionado está definido por la fórmula general I de la reivindicación 1 y donde R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', arilo y bioisómero son como se definieron en la reivindicación 1.

3. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está asociado con o es causado por una enfermedad dermatológica.

4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está asociado con, o es causado por, una reacción de hipersensibilidad en la piel.

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está asociado con, o es causado por, una reacción de alergia de tipo IV en la piel.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está asociado con, o es causado por, una reacción de alergia de tipo IV en la piel.

7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, 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, líquen simple
crónico, pediculosis, prurigo nodular, escabiosis,
5 quemaduras de sol y urticaria.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está
asociado con eczema asteatósico, prurito senil,
dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica
10 y seborrea.

9. El uso de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está
asociado con medicaciones sistémicas.

10. El uso de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está
asociado con medicaciones sistémicas.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 ó 2, en donde el prurito está
asociado con una enfermedad sistémica seleccionada del
20 grupo formado por diabetes, hipertiroidismo,
hipotiroidismo, trastornos de la glándula paratiroides,
síndrome carcinoide, enfermedad hepática, embarazo,
colestasis intrahepática, ictericia obstructiva,
cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por
25 drogas, insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia

vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, linfosarcoma, leucemia crónica, mielomatosis, paraproteinemia, enfermedad de mastocitos, VIH, linfoma de células T, leucemia, mieloma múltiple, 5 macroglobinemia de Waldenström, micosis fungoides, gamopatía benigna, mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de diversos órganos, tumor de cerebro, esclerosis múltiple 10 y tumores de cerebro.

12. Uso de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal adecuada para uso farmacéutico de los mismos en la preparación de un medicamento formulado para la administración tópica en 15 la piel en el tratamiento de uno o más de los síntomas seleccionados del grupo formado por prurito, eritema, edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica.

13. Uso de oxaprozina, o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal adecuada para uso farmacéutico de los mismos, en la preparación de un medicamento formulado para la administración vía 20 sistémica en el tratamiento uno o más de los síntomas seleccionados del grupo formado por prurito, eritema,

edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica.

5 14. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, donde la enfermedad dermatológica es psoriasis.

10 15. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento formulado para la administración tópica en la piel comprende una cantidad de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos entre 0,5% y 10% en peso.

15 16. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos de aproximadamente 2,5% en peso.

20 17. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos de aproximadamente 5% en peso.

25 18. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la oxaprozina o un compuesto estrechamente relacionado, se proveen en la forma de sal soluble en agua.

19. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto estrechamente relacionado se selecciona del grupo formado por

5 ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico,
opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

 ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

 ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;

 ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-
10 propiónico;

 4,5-difeniloxazol-2-il)-propionamida;

 etil éster del ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-
acrílico;

 ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-
15 propiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

 ácido 4-(4-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazolpropanoico,
opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

 ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-
2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su
20 metil éster;

 ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-
fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su
etil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-
2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su metil
éster;

5 amida 4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-
2-oxazolpropiónica;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-
diclorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la
forma de su etil o metil éster;

10 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-
fluorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma
de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-
metoxifenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma
de su etil o metil éster;

15 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-
2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

20 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil-5-(3,4-difluorofenil))-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

5 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

10 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 4-[4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

15 ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

20 ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

25

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-
2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

5 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

10 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o
15 metil éster;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-
metoxifenil)]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato
de etilo;

20 [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato
25 de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoato de etilo;

5 ácido etil [5-(4-clorofenil) - 4-feniltiazol] 2-il
propiónico;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato
de etilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
10 oxazolbutanoato de etilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato
de metilo;

15 [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoato de metilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato
20 de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato
de metilo;

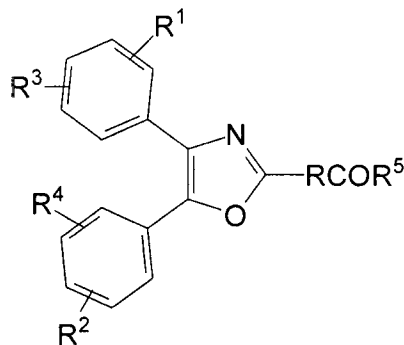
[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolbutanoato de metilo;

5 [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolpropanoato de metilo.

20. El uso de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto es un
ser humano, un perro, un gato o un caballo.

10 21. Un método para el tratamiento o la prevención
de prurito en la piel que comprende la administración
tópica en la piel de una cantidad eficaz para uso
terapéutico de oxaprozina, o un compuesto estrechamente
relacionado o una sal aceptable para uso farmacéutico, a
15 un sujeto que lo necesita,

donde el compuesto estrechamente relacionado está
definido por la fórmula general I:



I

20 y en donde

R se selecciona entre C₁₋₃-alquilo, C₂₋₃-alquenilo y C₂₋₃-alquinilo y R es derivatizado opcionalmente por substitución de un átomo de hidrógeno con CN, halógeno, OH, NH₂ y NO₂;

5 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

10 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;

15 R⁶ designa radicales seleccionados entre C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo y arilo.

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

20 "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.

y en donde el oxígeno del anillo oxazol está reemplazado opcionalmente por azufre (S) para proveer un anillo tiazol.

5 22. Un método para el tratamiento o la prevención de prurito que comprende la administración por vía sistémica en la piel de una cantidad eficaz de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal adecuada para uso farmacéutico de los mismos
10 en un sujeto que lo necesita, donde el compuesto estrechamente relacionado está definido por la fórmula general I de la reivindicación 21 y en donde R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', arilo y bioisótero son como se definieron en la reivindicación 21.

15 23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el prurito está asociado con o es causado por una enfermedad dermatológica.

20 24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el prurito está asociado con, o es causado por, una reacción de hipersensibilidad en la piel.

 25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el prurito está

asociado con, o es causado por, una reacción de alergia de tipo IV en la piel.

5 26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el prurito está asociado con, o es causado por, una reacción de alergia de tipo IV en la piel.

10 27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, 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, líquen simple crónico, pediculosis, prurigo nodular, escabiosis, quemaduras de sol y urticaria.

20 28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el prurito está asociado con eczema asteatósico, prurito senil, dermatitis por estasis, psoriasis, dermatitis seborreica y seborrea.

 29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el prurito está asociado con medicaciones sistémicas.

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el prurito está asociado con medicaciones sistémicas.

5 31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, 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,
10 colestasis intrahepática, ictericia obstructiva, cirrosis biliar primaria, colestasis inducida por drogas, insuficiencia renal crónica, uremia, policitemia vera, deficiencia de hierro, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, linfosarcoma, leucemia crónica,
15 mielomatosis, paraproteinemia, enfermedad de mastocitos, VIH, linfoma de células T, leucemia, mieloma múltiple, macroglobinemia de Waldenström, micosis fungoides, gamopatía benigna, mastocitosis sistémica, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, carcinomatosis, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas de
20 diversos órganos, tumor de cerebro, esclerosis múltiple y tumores de cerebro.

32. Un método para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas en la piel seleccionados del grupo
25 formado por prurito, eritema, edema y descamación en un

sujeto que presenta una enfermedad dermatológica, que comprende la administración tópica en la piel de una cantidad eficaz de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos adecuada para uso farmacéutico en un sujeto que lo necesita, donde el compuesto estrechamente relacionado está definido por la fórmula general I de la reivindicación 21 y donde R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', arilo y bioisóestero son como se definieron en la reivindicación 21.

33. Un método para el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas en la piel seleccionados del grupo formado por prurito, eritema, edema y descamación en un sujeto que presenta una enfermedad dermatológica, que comprende la administración por vía sistémica en la piel de una cantidad eficaz de oxaprozina o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos adecuada para uso farmacéutico en un sujeto que lo necesita, donde el compuesto estrechamente relacionado está definido por la fórmula general I de la reivindicación 21 y donde R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', arilo y bioisóestero son como se definieron en la reivindicación 21.

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 ó 33, donde la enfermedad dermatológica es psoriasis.

5 35. El método de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 21, 22, 32 ó 33, donde la administración tópica en la piel comprende una cantidad de oxaprozina, o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos, entre 0,5% y 10% en peso.

10 36. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21, 22, 32 ó 33, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina, o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos, de aproximadamente 2,5% en peso.

15 37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21, 22, 32 ó 33, donde el medicamento comprende una cantidad de oxaprozina, o de un compuesto estrechamente relacionado o de una sal de los mismos, de aproximadamente 5% en peso.

20 38. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21, 22, 32 ó 33, donde la oxaprozina, o un compuesto estrechamente relacionado, se provee en la forma de una sal soluble en agua.

25 39. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21, 22, 32 ó 33, donde el compuesto

estrechamente relacionado se selecciona del grupo formado por

ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

5 ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;

ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-propiónico;

4,5-difeniloxazol-2-il)-propionamida;

10 etil éster del ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

15 ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

20 ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil éster;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

22

amida 4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-
2-oxazolpropiónica;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-
diclorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la
5 forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-
fluorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma
de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-
10 metoxifenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma
de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-
2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

15 ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o
metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o
20 metil éster;

ácido [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3,4-
difluorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la
forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

5 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

10 ácido 4-[4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

15 ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente en la forma de su metil éster;

ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

20 ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

25

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

5 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

10 ácido [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente en la forma de su etil o metil éster;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacetato de etilo;

15 [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

20 [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoato de etilo;

ácido etil [5-(4-clorofenil) - 4-feniltiazol] 2-il
propiónico;

5 [5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato
de etilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolbutanoato de etilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
10 oxazolpropanoato de etilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato
de metilo;

[4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolbutanoato de metilo;

15 [4-(4-aminosulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato
de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
20 oxazolbutanoato de metilo;

[4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-
oxazolpropanoato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato
de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolbutanoato de metilo;

[5-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil]-2-
oxazolpropanoato de metilo.

- 5 40. El método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 21, 22, 32 ó 33, en donde el sujeto es
un ser humano, un perro, un gato o un caballo.

22x

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

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

4 OKT. 2007

HES / COU

Date of mailing (day/month/year) 18 September 2007 (18.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference 38632PC01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK2006/000180	International filing date (day/month/year) 30 March 2006 (30.03.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

 ☐ the inventor

 ☐ the agent

 ☐ the common representative

Name and Address ASTION DEVELOPMENT A/S Fruebjergvej 3 Postboks 115 DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

 ☐ the name

 ☒ the address

 ☐ the nationality

 ☐ the residence

Name and Address ASTION PHARMA A/S Fruebjergvej 3 DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nevers Althea
Facsimile No. +41 22 338 71 30	e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09

PATENT COOPERATION TREATY

228

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

PLOUGMAN & VINGTOFT a/s
Sundkrogsgade 9
P.O. Box 831
DK-2100 Copenhagen O
DANEMARK

Plougmann & Vingtoft

09 JULI 2007

WESTCOV

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05.07.2007

Applicant's or agent's file reference
38632PC01

KPO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK2006/000180

International filing date (day/month/year)
30.03.2006

Priority date (day/month/year)
30.03.2005

Applicant
Astion Development AS

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 38632PC01	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/DK2006/000180	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 AS			
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>7</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 2006-03-30		Date of completion of this report 05.07.2007	
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/DK2006/000180

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

1-41 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 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."

231

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/DK2006/000180

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. 14-26 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-26 (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 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.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**

International application No.
PCT/DK2006/000180

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>1-26</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13 (for Claims 14-26 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/DK2006/000180

Re Item III.

1. Claims 14-26 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: WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA;) 26 September 2002 (2002-09-26) cited

D2: US 2003/082226 A1 (SAMOUR CARLOS M ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01)

D3: ED. BY KATHLEEN PARFITT: "Martindale, The complete drug reference, 32nd Edition" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON

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) in the sense of Article 33(2) PCT)

4. Prior art document D1 discloses the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as oxaprozin in the treatment of rosacea, a chronic inflammatory disorder. Document D2 discloses topical compositions comprising NSAIDs, such as oxaprozin in salt form. The compositions can be used in the treatment of cutaneous disorders or

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2006/000180

disruptions characterized by skin inflammation.

5. However, D1 and D2 fail to disclose directly and unambiguously the topical use of oxaprozin in the treatment of pruritus in the skin and therefore the subject-matter of Claims 1-26 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)

6. Prior art document D2 is considered as the closest prior art. Regarding D2 the distinguishing feature in the present application is the choice of oxaprozin from the group of NSAIDs for the defined treatment of pruritus.

The technical problem to be solved is how to provide an effective treatment of pruritus of the skin, which is often associated with skin inflammation, hypersensitivity reactions and allergic dermatological diseases.

The solution proposed in the present application appears to involve an inventive step.

Although D2 suggests the use of NSAIDs, such as oxaprozin, in the treatment of skin inflammation, it does not indicate that particularly oxaprozin is effective in the treatment of pruritus alleviating not only the inflammation, but also the allergic reactions of the skin. The present application provides an evidence of 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 pruritus.

The solution to the technical problem provided in the present application appears to be inventive since it has not been anticipated nor suggested by the prior art available. Therefore the subject-matter of Claims 1-26 meets the requirements of Article 33(1) in the sense of Article 33(3) PCT.

Industrial Applicability (Article 33(1) in the sense of Article 33(4) PCT)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/DK2006/000180

7. For the assessment of the present claims 1-26 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.

Re Item VIII.

Clarity, Conciseness, Support (Article 6 PCT) and Sufficiency of Disclosure (Article 5 PCT)

8. Present Claims 1-26 relate to a very large number of dermatological and systemic diseases. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT has been found only for the treatment of pruritus associated with contact and atopic dermatitis, insect bite inflammation and plaque psoriasis.

38632PC01

Claims in response to Written Opinion 30 January 2007

1. Use of Oxaprozin or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of pruritus in skin of a subject, wherein the medicament is formulated for topical administration to skin.
2. The use according to claim 1, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological disease.
3. The use according to claim 1, wherein pruritus is caused by or associated with a hypersensitivity reaction in skin.
4. The use according to claim 1, wherein pruritus is caused by or associated with a type-IV allergy reaction in skin.
5. The use according to claim 1, wherein pruritus is caused by or associated with a type-I allergy reaction in skin.
6. The use according to claim 1, wherein pruritus is associated with or caused by 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.
7. The use according to claim 1, wherein pruritus is associated with asteatotic eczema, senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.
8. The use according to claim 1, wherein pruritus is associated with systemic medications.
9. The use according to claim 1, wherein pruritus is associated with exposure to water.
10. The use according to claim 1, 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 disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis, obstructive jaundice, 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, T-cell lymphoma, leukaemia, multiple 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.

38632PC01

11. The use according to any one of the preceding claims, wherein the medicament comprises an amount of Oxaprozin or the pharmaceutically acceptable salt thereof of 2.5% by weight.
12. The use according to any one of the claims 1 to 10, wherein the medicament comprises an amount of Oxaprozin or the pharmaceutically acceptable salt thereof of 6% by weight.
13. The use according to any one of the claims 1 to 1+, wherein the medicament comprises an amount of Oxaprozin or the pharmaceutically acceptable salt thereof of 7% by weight.
14. A method for treating pruritus in skin, comprising topically administering Oxaprozin or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the skin of a subject.
15. The method according to claim 14, wherein pruritus is associated with or caused by a dermatological disease.
16. The method according to claim 14, wherein pruritus is caused by or associated with a hypersensitivity reaction in skin.
17. The method according to claim 14, wherein pruritus is caused by or associated with a type-IV allergy reaction in skin.
18. The method according to claim 14, wherein pruritus is caused by or associated with a type-I allergy reaction in skin.
19. The method according to claim 14, wherein pruritus is associated with or caused by 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. The method according to claim 14, wherein pruritus is associated with asteatotic eczema, senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.
21. The method according to claim 14, wherein pruritus is associated with systemic medications.
22. The method according to claim 14, wherein pruritus is associated with exposure to water.

38632PC01

23. The method according to claim 14, 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 disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis, obstructive jaundice, 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, T-cell lymphoma, leukaemia, multiple 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.
24. The method according to claim 14, wherein the medicament comprises an amount of Oxaprozin or the pharmaceutically acceptable salt thereof of 2.5% by weight.
25. The method according to claim 14, wherein the medicament comprises an amount of Oxaprozin or the pharmaceutically acceptable salt thereof of 6% by weight.
26. The method according to claim 14, wherein the medicament comprises an amount of Oxaprozin or the pharmaceutically acceptable salt thereof of 7% by weight.

(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 2006/102899 A3

(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)

(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.

(21) International Application Number:

PCT/DK2006/000180

(22) International Filing Date: 30 March 2006 (30.03.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(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).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(71) Applicant (for all designated States except US): **ASTION DEVELOPMENT A/S** [DK/DK]; Fruebjergvej 3, Postboks 115, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **WEIDNER, Morten, Sloth** [DK/DK]; Kaningårdsvej 27, DK-2830 Virum (DK).

(88) Date of publication of the international search report:

28 December 2006

(74) Agent: **PLOUGMAN & VINGTOFT A/S**; Sundkrogs-gade 9, P.O.Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (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: OXAPROZIN OR CLOSELY RELATED COMPOUND FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF

(57) Abstract: The invention provides methods and medicaments for the treatment of pruritus in general or pruritus caused by or associated with dermatological diseases including the treatment of the underlying disease by topically administering to skin or by systemically administering to a subject Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof.

WO 2006/102899 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/000180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/421 A61K31/426 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/04
A61P17/06 A61P17/08

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	WO 02/074290 A (AGIS INDUSTRIES LTD; ARKIN, MOSHE; ZIGHELBOIM, MARCEL; LAVON, ILANA;) 26 September 2002 (2002-09-26) abstract; claims 1,3	1-40
Y		2, 13, 22, 33
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	1-40
Y		2, 13, 22, 33
	----- -/-	

☒ 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

7 September 2006

Date of mailing of the international search report

17/10/2006

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

Nyeky, Agnes

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2006/000180

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ED. BY KATHLEEN PARFITT: "Martindale, The complete drug reference, 32nd Edition" 1999, PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON, XP002381108 page 71, column 2	2,13,22, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2006/000180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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 2003082226	A1	01-05-2003	NONE

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

26 MAJ 2006

HES 1600

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2006 (15.05.2006)			
Applicant's or agent's file reference 38632PC01	IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/DK2006/000180	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	08 May 2006 (08.05.2006)
30 March 2005 (30.03.2005)	PA 2005 00438	DK	08 May 2006 (08.05.2006)
27 June 2005 (27.06.2005)	PA 2005 00948	DK	08 May 2006 (08.05.2006)
27 June 2005 (27.06.2005)	PA 2005 00949	DK	08 May 2006 (08.05.2006)
27 June 2005 (27.06.2005)	60/694,774	US	13 April 2006 (13.04.2006)
28 June 2005 (28.06.2005)	60/695,040	US	13 April 2006 (13.04.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 95 61

244

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

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

Plougmann & Vingtoft

22 MAJ 2006

HFS/COU

Date of mailing (day/month/year) 12 May 2006 (12.05.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 38632PC01 <i>vecl</i>	International application No. PCT/DK2006/000180

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)
WEIDNER, 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

Olaiz Alicia

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Telephone No. +41 22 338 92 88

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) 38632PC01

Box No. I TITLE OF INVENTION

TREATMENT OR PREVENTION OF PRURITUS

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. VIII(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 ✓	DK		
item (2) 30 March 2005	PA 2005 00438 ✓	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) :	4 ✓	2. ☐ original separate power of attorney	:
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) :	41 ✓	3. ☐ original general power of attorney	:
claims :	11 ✓	4. ☐ copy of general power of attorney: reference number, if any:	:
abstract :	1 ✓	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
drawings :		6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
Sub-total number of sheets :	57 ✓	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 :	57	(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:

249

(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 2006/102899 A2

(51) International Patent Classification:

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

(74) Agent: PLOUGMAN & VINGTOFT A/S; Sundkrogs-
gade 9, P.O.Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

(21) International Application Number:

PCT/DK2006/000180

(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.

(22) International Filing Date: 30 March 2006 (30.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(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): ASTION
DEVELOPMENT A/S [DK/DK]; Fruebjergvej 3, Post-
boks 115, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): WEIDNER, Morten,
Sloth [DK/DK]; Kaningårdsvej 27, DK-2830 Virum (DK).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2006/102899 A2

(54) Title: TREATMENT OR PREVENTION OF PRURITUS

(57) Abstract: The invention provides methods and medicaments for the treatment of pruritus in general or pruritus caused by or associated with dermatological diseases including the treatment of the underlying disease by topically administering to skin or by systemically administering to a subject Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof.

TREATMENT OR PREVENTION OF PRURITUS**FIELD OF THE INVENTION**

- 5 The present invention relates to a pharmacological invention. The invention provides methods and medicaments for the treatment of pruritus in general or pruritus caused by or associated with various events, such as a dermatological disease. The treatment or prevention of pruritus in an individual comprising systemic or topical administration of Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof to said individual.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

- Pruritus (itching) is a predominant symptom associated with a plethora of skin diseases, but may also be due to systemic causes, such as obstructive jaundice, chronic renal disease, endocrine disease, certain malignancies, and of drug hypersensitivity reactions.
- 15 Pruritus can be defined subjectively as a localised, non-adapting, usually unpleasant sensation in the skin, which elicits a physiological response resulting in the desire to scratch. The sensation of itch varies significantly, ranging from burning, through pricking, to sensations of insects crawling over the skin. Persistent pruritus may compromise the skin's effectiveness as a protective barrier and cause a serious impairment of quality of
- 20 life. Furthermore, scratching behaviour is socially disabling.

- It is believed that itching sensations may result from the activation of free nerve endings localised at the dermal-epidermal junction by different inflammatory mediators, such as stimulation resulting from the localized release of histamine as well as other mediators,
- 25 such as vasoactive peptides, enkephalins, substance P, and prostaglandins. Furthermore, the CNS is also thought to play a role in the perception of itch. Therefore, both peripheral and central mechanisms appear to play a role in the relief of pruritus.

- Thus, a single pharmacological mechanism cannot explain all causes of pruritus. Histamine
- 30 released by mast cells may cause pruritus in persons suffering from urticaria and other allergic reactions. Serotonin appears to be a key component of the pruritus that occurs with several diseases, including polycythemia vera, uremia, cholestasis and lymphoma, and of morphine-associated pruritus. Serotonin inhibitors such as cyproheptadine (Periactin), pizotifen, paroxetine (Paxil), and ondansetron (Zofran) have proved effective in
- 35 treating several of these pruritic conditions. Opioids trigger pruritus in patients receiving intraspinal injections of narcotics. Intravenous and intradermal opioid injections also may induce itching. Narcotic antagonists have been used successfully to relieve pruritus in patients with cholestasis. Atopic dermatitis appears to involve an immune-mediated release of cytokines and other pro-inflammatory agents.

CONFIRMATION COPY

Pruritus has recently been reclassified by Twycross et al. (Quart. J. Med. 2003; **96**:7-26) to encompass four different classes termed *pruritoceptive* (due to dermatological conditions like exposure to scabies and fungi), *neuropathic* (due to lesions of afferent pathways of the nervous system, e.g. peripheral neuritis, brain tumours, multiple sclerosis), *neurogenic* (due to centrally acting mediators such as administration of opioids) and *psychogenic*.

Currently, effective anti-pruritus drugs are not available because even the use of strong steroids does not effectively relieve pruritus associated with a number of skin diseases such as atopic dermatitis and contact dermatitis. The only available effective treatment for pruritus is antihistamines, which are only relevant to histamine derived allergic pruritus and in addition has sedative side effects. Most patients suffering from pruritus have another etiology and do not respond to antihistamines. Since there is no effective treatment for most pruritus sufferers, there is a large unmet need in this indication.

It has now been discovered that Oxaprozin, which hitherto has been recognised as a 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.

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 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.

However, as discovered by the present inventor, Oxaprozin has a quite different pharmaco-dynamic and safe profile in comparison to other known NSAIDs.

The enzymatic activities of each of the enzymes protein tyrosine kinase Syk, protein 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 dermatological diseases, such as eczemas, than previously expected.

5 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-inflammatory reactions. Protein tyrosine kinase Syk is involved in the cellular responses to
10 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 function.

15

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-specific enzyme localized in airway smooth muscle cells as well as in immune and
20 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, Oxaprozin inhibits both anandamide hydrolase (a fatty acid amide hydrolase) in neurons
25 and NF-kappaB activation in inflammatory cells. Oxaprozin also induces apoptosis of activated monocytes in a dose-dependent manner (*Dallegrì, Franco. A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozin. (Expert Opin Pharmacother 2005 May;6(5):777-85).*

30 Obviously, the present inventor has recognised the very great pharmacological potential of Oxaprozin, 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 compounds to obtain the same effect.

35

While Oxaprozin and NSAIDs have been used for a long time in the treatment of systemic inflammatory diseases, like osteoarthritis and rheumatoid arthritis, the utility of Oxaprozin in the treatment of inflammatory dermatological diseases, such as eczemas, have not been 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

5 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).

10 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*

15 *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*

20 *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).

25 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*

30 *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).

35

Unfortunately, the topical use of various NSAIDs is associated with significant cutaneous side effects. For example, Bufexamac 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 photoallergic dermatitis. Ketoprofen and Bufexamac 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*).

- 10 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 pharmacodynamic properties relevant to inflamed skin do not include cyclooxygenase
- 15 (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, the present inventor believes that Oxaprozin does not belong to the group of Cox-2
- 20 inhibitors.

The patent applications, US2005014729 and WO05009342 (both of Pharmacia Corporation) relate to methods for treating dermatological diseases, preferably acne, by administering a Cox-2 inhibitor. The technical teaching found herein concerns the

25 treatment of skin diseases by administering a Cox-2 inhibitor. It is further taught that any compound having Cox-2 inhibition can be used and that such compounds preferably are selective Cox-2 inhibitors, but that NSAIDs can also be applied. An exhaustive list of NSAIDs is mentioned in US2005014729 and WO05009342 and includes Oxaprozin. However, the disclosures in US2005014729 and WO05009342 are unclear and ambiguous

30 in nature and the applications fail to teach the specific utility of Oxaprozin for the treatment of skin diseases. Moreover, the invention as defined in US2005014729 and WO05009342 is very broadly defined and is more conceptual than substantial, in that all substances with Cox-2 inhibition are claimed to be effective in the treatment of all skin diseases despite the fact that some of them are already marketed for the treatment of a

35 dermatological disease and others have failed to show effect in the treatment of dermatological diseases.

Moreover, the invention defined in US2005014729 and WO05009342 applications is so broadly defined and is more conceptual than substantial in that all substances with

Cox-2 inhibition is claimed to be effective in the treatment of all skin diseases despite the fact that some of them are already marketed for the treatment of a dermatological disease and others have failed to show effect in the treatment of pruritus.

- 5 The following patent applications also relate to the treatment of dermatological diseases by administering various NSAIDs, but they all fail to directly and unambiguously disclose the use of Oxaprozin for the treatment of pruritus.

The patent application, JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC) discloses dermatological
10 formulations containing an antiphlogistic sedative drug and 10-20% of a water-retaining agent. The formulations are intended for the treatment of dry skin or for the treatment of dry skin associated with a skin disease, such as atopic dermatitis. As antiphlogistic sedative drugs are suggested NSAIDS in general including Oxaprozin with emphasis on parfenac (bufexamac), indomethacin, ibuprofen and tenoxicam;
15 steroids, such as dexamethasone, clobetasone, prednisolone and hydrocortisone; and vitamin A derivatives, such as tocoretinate. Thus, according to the invention of JP7316075A2 a very large group of antiphlogistic sedative drugs are suggested despite the fact that their pharmacological properties are very different and unrelated in nature. The application fails to clearly direct the skilled person towards utilizing
20 Oxaprozin for the treatment of the inflammation in a skin disease.

US2005232957A1 of Katz K (published 20-10-2005) relates to pharmaceutical compositions for the treatment of dry skin, such as in a subject suffering from atopic dermatitis and contact dermatitis. The compositions comprise specific (such as
25 rofecoxib) or non-specific Cox inhibitors (an exhaustive list of Cox inhibitors including Oxaprozin is mentioned). The pharmacological principle of the invention is based on the expectation that Cox inhibitors enhances the concentration of sodium chloride in sweat and/or the water-binding capacity of keratins in the epidermis and thereby moistures the skin.

30

WO9735573A2 (THE BOOTS COMPANY PLC) relates to the treatment of pruritus by administering one or more NSAIDs selected from bendazac, benzydamine, diclofenac, fenbufen, indomethacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam and sulindac.

- 35 WO9511017A1 (THE BOOTS COMPANY PLC) relates to the treatment of pruritus by administering ibuprofen or flurbiprofen.

WO02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) relates to a method of treating the skin disease, rosacea, by topical administration of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID).

- 5 Thus, the present invention provides an effective and safe treatment of pruritus in general and pruritus associated with inflammatory or allergic dermatological diseases including treating the underlying disease causing the pruritus. This is quite surprising because many attempts have been made over time to apply NSAIDs in the treatment of dermatological diseases and pruritus, but the success has been limited so far because of too low effect
10 and significant skin irritation.

SUMMARY OF THE INVENTION

- Surprisingly, the present inventor has found that Oxaprozin possess a strong therapeutic
15 potential in the general management of pruritus as well as the treatment of some of the underlying diseases causing pruritus. Clinical data shown herein clearly demonstrates the significant immediate and complete alleviation of pruritus in patients suffering from contact dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis and insect bite inflammation. Furthermore, erythema and scaling were also improved during the first 1-2 weeks of the treatment of
20 contact dermatitis, atopic dermatitis and psoriasis indicating a therapeutic effect on the underlying disease causing the pruritus. Oxaprozin displayed a significantly strong inhibiting effect comparable to that of a strong steroid betamethasone-17-valerate at clinically relevant doses.
- 25 The present inventor puts forward the hypothesis that the convincing anti-pruritus effect observed with Oxaprozin is related to other pharmaco-dynamic effects than its inhibitory effect on prostaglandin synthesis.

- The present inventor puts forward the hypothesis that the convincing effect observed with
30 Oxaprozin is associated with the excellent pharmacological properties of Oxaprozin, namely the inhibition, in micromolar concentrations of one or more of the enzymes; Protein tyrosine kinases Syk, Protein tyrosine kinases ZAP-70 and PDE-IV enzyme. Such micromolar concentrations of Oxaprozin are expected to be present in skin cells following topical administration but pharmacologically active doses are also expected to be present
35 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

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.

5

Accordingly, in a first aspect the present invention provides a method for the treatment or prevention of pruritus in skin comprising systemic administering or topically administering to skin an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof.

10

In a second aspect, the invention relates to the use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for systemic administration or topical administration to skin for the treatment or prevention of pruritus in skin.

15

In various aspects of the invention pruritus is associated with:

- a dermatological disease, such as an inflammatory or allergic dermatological disease
- hypersensitivity reaction
- 20 ▪ type-IV allergy reaction in skin,
- type-I allergy reaction in skin,
- insect bite inflammation, bullous pemphigoid, cutaneous T-cell lymphoma, dermatitis herpetiformis, folliculitis, lichen planus, lichen simplex chronicus, pediculosis, prurigo nodularis, scabies, sunburn and urticaria,
- 25 ▪ asteatotic eczema, senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea,
- systemic medications,
- exposure to water, or
- systemic disease or organ failure

30

In still further aspects, the invention provides a method for the treatment or prevention of a dermatological disease where pruritus is a symptom of the skin comprising systemic or topical administering Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35

In still further aspects, the invention provides the use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a

medicament formulated for systemic or topical administration to skin for the treatment or prevention of a dermatological disease where pruritus is a symptom of the skin.

- In various aspects thereof, the treatment or prevention relates to the treatment or
5 prevention of one or more of the symptoms selected from the group consisting of pruritus, erythema, oedema and scaling in a subject having a dermatological disease.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 10 The invention relates to the treatment or prevention of pruritus in general or pruritus associated with a disease.

One aspect of the invention relates to a method for treating pruritus in skin. The method comprises administering an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof.

- In another aspect, the invention relates to the use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for systemic administration or for topical administration to skin for
20 the treatment or prevention of pruritus in skin.

- In the context of the present invention, the term "pruritus" is meant to be 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
25 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. Furthermore, itch and pain are treated by different
30 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 might be general pruritus not localised in
35 a particular part of the skin.

It is anticipated that Oxaprozin or the closely related compound may be effective in the treatment of pruritus caused by a plethora of conditions, e.g. relevant to multiple types of pruritus as classified by Twycross et al. (Quart. J. Med. 2003; 96:7-26), namely

pruritoceptive (cutaneous, e.g. scabies), *neuropathic* (due to lesions of afferent pathways of the nervous system, e.g. peripheral neuritis, brain tumours), *neurogenic* (due to centrally acting mediators which do not damage the central nervous system, e.g. opioid peptides of cholestasis) and *psychogenic*.

5

Particularly, it is anticipated that Oxaprozin or a closely related compound is effective in the treatment of pruritus associated with and/or caused by dermatological diseases; systemic disorders; organ failure; or use of various drugs.

- 10 In one particular aspect, pruritus is associated with an inflammatory dermatological disease or an allergic dermatological disease.

The following definitions are used herein:

- 15 The phrase "closely related compound" is meant to define compounds resembling Oxaprozin in its molecular structure and which are further defined below.

- In the context of the present invention, the term "treatment of pruritus associated with and/or caused by dermatological diseases" is meant to define the treatment of pruritus in
20 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.

- The phrase "where at least one of the enzymes selected from the group consisting of
25 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 diseases:
30 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
35 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, urticaria and xerotic eczema.

The term "skin cells" is meant to encompass cells present in stratum corneum, dermis and 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 body including the scalp, the 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 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 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 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.

The term "therapeutically effective amount" refers to the amount of Oxaprozin or a related compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. The term "therapeutically effective amount" includes that amount of a compound that, when administered, is sufficient to prevent development of, or alleviate to some extent, pruritus being treated. The therapeutically effective amount will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, etc., of the mammal to be treated. With respect to topical administration of an effective amount of Oxaprozin or a

261

closely related compound or a salt thereof to skin, it is considered to apply a dermatological formulation comprising between 0.1% to 10% by weight of Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof to the affected skin areas for 1 to 4 times daily. In methods or uses of the invention where Oxaprozin or a derivative thereof is

- 5 administered systemically, a daily dose level of 1-200 mg/(kg body weight) is applied depending on the duration of the treatment, the condition to be treated, the formulation and the bioavailability. In a preferred embodiment of the invention the daily dose level is 5-100 mg/(kg body weight). In an even more preferred embodiment of the invention the daily dose level is 10-50 mg/(kg body weight).

10

- 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
- 15 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
- 20 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 phrase "formulated for systemic administration" is meant to define the formulation of
- 25 the active ingredient of this invention (Oxaprozin or a closely related compound) into a dosage form, which when administered to a subject results in the systemic uptake of the active ingredient into the blood. The phrase "systemic uptake of the active ingredient" or "systemic administration" is interchangeable terms and is meant to include any form of administration of the active ingredient resulting in the entrance of the active ingredient
- 30 into the blood stream. Therefore, the active ingredient may be administered by the per-oral, transdermal, transmucosal or the parenteral route, preferably by the oral route.

- 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
- 35 part of the pathology. Non-limiting examples on such dermatological diseases are: acne vulgaris, alopecia, asteatotic eczema, melanomas, insect bite inflammation, drug-induced skin reactions, dermatitis herpetiformis, discoid lupus erythematosus, epidermolysis bullosa, erythroderma, erythema nodosum, erythema multiforme, lichen simplex chronicus, lichen planus, 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.

5

Further examples are those associated with atopic dermatitis including various forms thereof and contact dermatitis including various forms thereof.

Dermatological causes of pruritus often relate to hypersensitivity reactions in skin or allergic reactions, such as 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).

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.

While the treatment of pruritus in eczemas is one of the objects in another patent application of the same inventor, a preferred embodiment of this invention relates to the treatment of pruritus that is not directly associated with eczemas, but to the treatment of pruritus associated with other dermatological diseases, such as those mentioned below.

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.

Insect bite inflammation refers to the inflammation and/or allergic reaction caused by the insect bites of skin caused by for example mosquitoes, sand flies, fleas and the like.

Bullous pemphigoid is a dermatological disease presenting initially pruritic urticarial lesions. Tense blisters are produced after urticaria.

Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) is a dermatological disease presenting oval eczematous patch on skin with no sun exposure (e.g., buttocks). Possible presentation as new eczematous dermatitis in older adults. Possible presentation as erythroderma (exfoliative dermatitis).

5

Dermatitis herpetiformis is a dermatological disease affecting lumbosacral spine, elbows, or knees.

Folliculitis is a dermatological disease presenting pruritus out of proportion to appearance
10 of dermatitis.

Lichen planus is a dermatological disease presenting lesions often located on the flexor wrists.

15 Lichen simplex chronicus refers to eczema that is a reaction to repeatedly scratching or rubbing of the skin in one location. A nervous scratching habit can lead to thickened, discoloured skin on the wrist, ankle, groin or back of the neck. Skin picking can lead to smaller bumps of the same type of rash called prurigo nodularis.

20 Pediculosis (lice infestation) is a dermatological disease caused by lice.

Prurigo nodularis refer to a skin condition in which hard crusty lumps form on the skin that itches intensely, some times constantly and mostly at night.

25 Scabies is a dermatological disease presenting burrows in hand web spaces, axillae, and genitalia, hyperkeratotic plaques, pruritic papules, or scales.

Sunburn is a dermatological disease possible caused by photosensitizing (e.g., to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cosmetics)

30

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.

35

Asteatotic eczema (xerotic eczema) refers to eczema that dries the skin, causing fine cracks in the skin, usually first involving the lower legs, where there are fewer oil glands. It commonly occurs in the elderly, especially during winter months spent

indoors in low humidity environments. Elderly may develop a condition termed senile pruritus.

Stasis dermatitis refers to eczema occurring on the calves, ankles and feet of people who have varicose veins or other conditions that lead to poor blood circulation in the lower legs, this type of dermatitis has leg swelling leads to itching, fine red bumps, skin darkening and, sometimes, ankle sores.

Psoriasis refers to a chronic inflammatory skin disease characterised by hyperproliferation of the epidermis. This disease is manifested by red plaques (erythema) covered with whitish flakes (scaling) which detach from the skin and pruritus is a serious unpleasant predominant symptom.

Seborrheic dermatitis may be considered as a type of eczema, although it creates a greasier rash than usual for eczema. This scaly dermatitis commonly appears on the scalp of infants (as cradle cap) or as dandruff in adults. Probably triggered by the skin fungus *Pityrosporum ovale*, it commonly affects the face or neck around the nose and at the scalp line.

Seborrhea is a condition characterized by excessive oiliness of the skin, especially of the scalp and face, but without the characteristic redness or scaling of Seborrheic dermatitis.

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);

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;

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);

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).

5

Thus, in other relevant embodiments of the invention pruritus is associated with 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. Typical examples of systemic diseases causing pruritus are:

- Infections with bacteria, virus, fungi and parasites such as tropical and intestinal parasites (Rubella, Varicella, Trichinosis, Onchocerciasis, Schistosomiasis)
- Endocrine diseases such as 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,
- Renal diseases such as chronic renal failure and uraemia.
- Haematological diseases such as 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 myeloma, Waldenström's macroglobinaemia, mycosis fungoides, benign gammopathy, systemic mastocytosis;
- Occult malignancy, such as haematological and lymphoproliferative disorders, carcinomatosis, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of various organ, tumor of brain;
- Neurological diseases such as multiple sclerosis, brain tumor;
- Psychiatric/Psychogenic causes such as emotional stress and psychological trauma;
- Drugs such as opium alkaloid, CNS stimulant/depressant, niacinamide, cimetidine, aspirin, quinidine, chloroquine.

Typical examples on systemic diseases causing pruritus and which are embodiments of the present invention are: 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 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.

- 5 It should be understood that in some embodiments of the invention, the Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof effectively treats more than one symptom of a dermatological disease, such as treating or preventing one or more of the symptoms selected from the group consisting of pruritus, erythema, oedema and scaling in a subject. That is to say that the underlying disease is also treated.

10

Therefore, another aspect of the invention relates to the use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for systemic or topical administration to skin for the treatment of a dermatological disease where pruritus is a symptom.

15

Thus, the invention also relates to a method for the treatment or prevention of a dermatological disease where pruritus is a symptom comprising topical administering or systemic to skin an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof.

20

Non-limiting examples 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

- 25 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,
30 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.

- 35 In one further aspect, the invention relates to the use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for systemic or topical administration to skin for the treatment or prevention of one or more of the symptoms selected from the group consisting of pruritus,

erythema, oedema and scaling in a subject having a dermatological disease, such as psoriasis or seborrheic dermatitis.

Therefore, the invention also relates to a method for the treatment or prevention of one or more of the symptoms of the skin selected from the group consisting of pruritus, erythema, oedema and scaling in a subject having a dermatological disease comprising topical administering to skin or systemic administering to skin an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof.

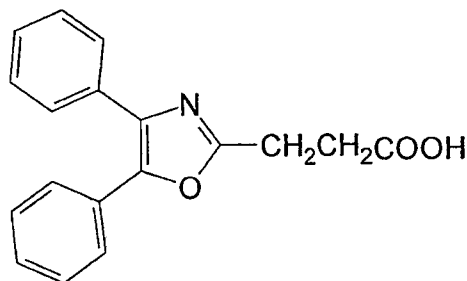
10

Oxaprozin and closely related compounds

As mentioned, in currently interesting embodiments of the invention, the inhibitor of the Protein Kinase SYK and the Protein Kinase ZAP-70 and/or PDE-IV enzyme is Oxaprozin or a salt thereof.

15

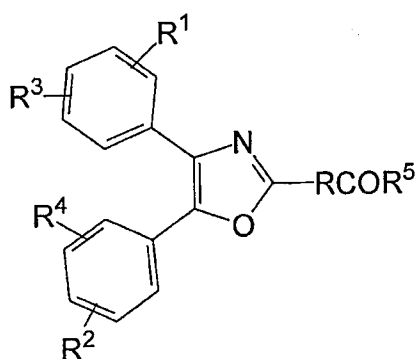
Oxaprozin is chemically designated 4,5-diphenyl-2-oxazole-propionic acid, and has the following chemical structure:



It should be understood that in a preferred embodiment of the invention, Oxaprozin is applied in un-derivatized form or as a pharmaceutically acceptable salt thereof or as a hydrolysable ester or amide.

It is anticipated that the novel pharmaco-dynamic effect of Oxaprozin is also exhibited by structurally closely related compounds and bioisosters of Oxaprozin. Several of such compounds 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 and the manufacturing thereof are described in US 5,380,738 (4-fluorophenyl and 4-methylsulfonylphenyl), US 4,659,728 (hydroxy substituted derivatives), US 6,090,834 (sulfonyl derivatives), US 3,506,679 (4,5-diarylthiazol derivatives).

Therefore as used herein, the term "closely related compound" includes compounds with the general formula I:



5 I
and bioisosters thereof.

Derivatives of Oxaprozin include various length of the R carbon chain implying that the propionic acid of the Oxaprozin molecule being replaced with acetic acid or butyric
10 acid. The acid group may be derivatized into amides and esters, preferably into hydrolysable amides and esters that upon administration to a human or animal, are capable of providing (directly or indirectly) Oxaprozin or an active metabolite or residue thereof or a derivative of Oxaprozin, as defined herein. Furthermore, the R chain and the two phenyl rings may be subject to substitution by replacing one or
15 more hydrogen(s) with substituents defined herein. Finally, the term "derivatives thereof" 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 carboxylic acid group by a thioacid, optionally in the form of a thioester by the proper selection of R^5 .

20 As used herein, the group R primarily defines straight chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic carbon chain containing 2 carbon atoms connected in one end to the 2-position of the oxazole ring and in the other end to COR^5 . Thus, the R chain in combination with the COR^5 -group forms n-propionic, iso-propionic and propionic
25 acids, esters and amides thereof. In closely related embodiments, the group R defines straight chained or branched, saturated or unsaturated aliphatic radical containing 1 or 3 carbon atoms. Thus, acetic, acrylic and butyric acids, esters and amides thereof are also anticipated.

Thus, R may be selected from C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, and C₂₋₃-alkynyl. The groups C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, and C₂₋₃-alkynyl may optionally be derivatized by substitution of one hydrogen atom with cyano (CN), halogen (Br, Cl, F, I), hydroxy (OH), amino (NH₂), or nitro (NO₂).

5

In preferred embodiments, the R group constitutes together with the COR⁵ a free acid side chain (where R⁵ is hydroxy (OH) or sulfhydryl (SH) such as in the form of acetic acid, acrylic acid, propionic acid, butyric acid including unsaturated, geometric and stereo isomers thereof. However, in other embodiments, the free acid (R⁵ is OH or SH) is converted into suitable esters (R⁵ is OR⁶ or SR⁶) or amides (R⁵ is amino (NH₂), primary amino (NHR') or secondary amino (NR'R'')).

Thus, R⁵ may be selected from OH, OR⁶, NH₂, NHR', NR'R'', SH or SR⁶.

15 R⁶ designates a radical selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl and aryl.

R' and R'' define the same or different group selected from C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-alkenyl.

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), 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-alkoxyl, CO, CHO, CN, halogen, OH, NH₂ and 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-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.

35 R¹ and R² independently designates radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxyl, carboxy (CO), carboxyaldehyde (CHO), carboxylic acid (COOH) and derivative thereof (CO-Me, CO-Et), 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), sulfonyl derivative (R⁷-SO₂), wherein R⁵, R⁶, R' and R" are as defined above. R⁷ designates a substituent selected from C₁₋₆-alkyl, aryl, NH₂, NHR', NR'R", wherein aryl and R' and R" are as defined
5 above.

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, CN, COR⁵, halogen, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R" and NO₂, wherein R⁵, R⁶, R' and R" are as defined above. In a
10 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.

In the present context C₁₋₃-alkyl is designated to define straight chained or branched
15 carbon chain 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-, 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.

20 C₁₋₆-alkyl is meant to define saturated, straight chained or branched alkyl radical 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 on cyclical form, such as cyclohexane.

25 C₂₋₆-alkenyl defines unsaturated straight chained or branched alkylene radicals containing the number of carbon atoms indicated e.g. 1- or 2-propenyl, 1-, 2- or 3-butenyl and the like and isomers thereof.

30 C₂₋₃-alkynyl defines unsaturated chained or branched alkynyl radicals containing the number of carbon atoms indicated, e.g. ethynyl, 1- or 2-propynyl and isomers thereof.

C₁₋₆-alkoxyl means alkoxy radicals containing up to 6 and preferably up to 4 carbon atoms, e.g. methoxy, ethoxy, propoxy etc.

35

The groups, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, may optionally be mono-substituted with CN, CO, CHO, COR⁵, halogen, OH, OR' NH₂, NHR', NR'R" and nitro, wherein R⁵, R⁶, R' and R" are as defined above.

- 5 The term halogen defines bromine, chlorine, fluorine and iodine. The term "hydrido" designates a single hydrogen atom (H).

The Oxaprozin derivatives of the present invention may contain asymmetric carbon atoms, and, therefore, the instant invention may also include the individual
10 diastereomers and enantiomers, which may be prepared or isolated by methods known to those skilled in the art.

As mentioned, in current interesting embodiments of the invention Oxaprozin or a pharmaceutically acceptable salt is the therapeutically active ingredient.

15

In other interesting embodiments, the therapeutically active ingredient is a closely related compound according to 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
20 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), 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
25 above.

In further interesting embodiments of A, B and C (designated AA, BA, CA), R² and R⁴ independently designates radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl, halogen, OH and OR' and R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' and R" are as defined above.

30

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
35 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' and R" are as defined under the respective groups of embodiments, but the term "aryl" is meant to designate phenyl or mono substituted phenyl, wherein one hydrogen has been replaced by substituents selected from C₁₋₆-

alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxyl, CN, CO, CHO, COOH, halogen, OH, NH₂, NHR', NR'R" and NO₂.

In still further interesting embodiments of A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA and CB, the
 5 groups R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' and R" are as defined under the respective groups of embodiments, but the term "aryl" is meant to designate phenyl or mono substituted phenyl, wherein one hydrogen has been replaced by substituents selected from C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxyl, CN, CHO, COOH, halogen, OH, NH₂, and NO₂.

10 In still further interesting embodiments of A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA and CB, the groups R² and R⁴ independently designates radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxyl, CN, COOH, halogen, OH, NH₂, NHR, NR'R", NO₂, HSO₂, R⁷-SO₂ and R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ R' and R" are as defined under the respective embodiments. In such
 15 embodiments, the term "aryl" is meant to designate phenyl or mono substituted phenyl, wherein one hydrogen has been replaced by substituents selected from C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxyl, CN, CHO, COOH, halogen, OH, NH₂, and NO₂.

In still further interesting embodiments of A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA and CB, the groups, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₉-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₉-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl and C₂₋₉-alkynyl
 20 may optionally be mono-substituted with CN, halogen, OH, OR' NH₂, NHR', NR'R" and nitro and R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ R' and R" are as defined under the respective embodiments. In such embodiments, the term "aryl" is meant to designate phenyl or mono substituted phenyl, wherein one hydrogen atom has been replaced by substituents selected from C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxyl, CN, CHO, COOH, halogen, OH, NH₂,
 25 and NO₂.

It should be understood that in still further interesting embodiments of the above all mentioned, R is -CH₂- or C₂-alkyl or C₂-alkenyl.

30 Typical examples on closely related compounds are:

4,5-diphenylthiazol-2-yl- propionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;

4,5-diphenyloxazol-2-yl-acrylic acid;

4,5-diphenyloxazol-2-yl-acetic acid;

35 4,5-di-(4'-chlorophenyl)-oxazol-2-yl-propionic acid;

4,5-diphenyloxazol-2-yl)-propionamide;

4,5-diphenyloxazol-2-yl)-acrylic acid ethyl ester;

- 4-(4'-bromophenyl)-5-phenyloxazole-2-yl-propionic acid, optionally in the form of its methyl ester;
- 4-(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-2-oxazole propanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form of its methyl ester;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl ester;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in
- 10 the form of its methyl ester;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxazolepropionic amide;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-dichlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid,
- 15 optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 20 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in
- 25 the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 30 [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 4-[4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl].alpha.-bromoacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2-oxazole-2-yl propionic acid, optionally in the form of its
- 35 ethyl or methyl ester;
- 5-(4'-fluorophenyl)-4-phenyloxazole-2-yl-propionic acid, optionally in the form of its methyl ester;

- 5- (4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2-oxazole propanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5- (4-fluorophenyl)-4- [4- (methylsulfonyl) phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5 [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4- (4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form
- 10 of its ethyl or methyl ester;
- [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 15 ethyl [4- (4-aminosulfonylphenyl)-5- (3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetate;
- ethyl [4- (4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- ethyl [4- (4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- ethyl [4- (4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
- ethyl [4- (4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- 20 ethyl [4- (4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- ethyl [4- (4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
- ethyl [5- (4-chlorophenyl) - 4-phenylthiazol] 2-yl propionic acid;
- ethyl [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- ethyl [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- 25 ethyl [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
- methyl [4- (4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- methyl [4- (4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- methyl [4- (4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
- methyl [4- (4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- 30 methyl [4- (4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- methyl [4- (4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
- methyl [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- methyl [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- methyl [5- (4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoate.

35

In summary, Oxaprozin or a closely related compound is meant to include derivatives according to formula I, which include metabolites of Oxaprozin and suitable prodrugs

thereof, bioisosters thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof including a solvate of the salt. Typical examples on suitable esters are formate, acetate, propionate, ascorbyl and benzoyle. Examples on 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 4,659,728.

In considering providing dermatological formulations comprising high amounts of completely dissolved Oxaprozin or a closely related compound, the solubility of the actives needs to be improved. One means to that effect is to improve the solubility of Oxaprozin by forming a water-soluble salt of Oxaprozin or a closely related compound defined herein. Therefore, in some embodiments of the invention, optionally where R⁵ is hydroxy (OH), the Oxaprozin itself or a closely related compound may be provided as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt.

The term "water-soluble" is meant to define Oxaprozin or a derivative thereof modified in a manner resulting in much higher water-solubility than Oxaprozin itself, such as 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400, 500, 750 and 1000 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 derivative thereof is meant to denote a modification resulting in a solubility of the modified Oxaprozin or related compound in water at 25°C of at least 50 mg/ml, such as of at least 75, 100, 150, 200, 250 or even at least 300 mg/ml.

The term "closely related compound" is also meant to define a pharmaceutically acceptable salt of Oxaprozin or of the related compound. Thus, Oxaprozin and the closely related compound where R⁵ is hydroxy (OH) may be provided in the form of a single salt, either as a base addition salt or as an acid addition salt, or in the form of a double salt in the event where both the free carboxylic acid and the nitrogen of the oxazole ring form a salt.

In the present context, the phrase "a pharmaceutically acceptable salt" encompasses a base addition salt derived from the reaction of the free propionic acid entity with inorganic bases (hydroxides) or organic bases or/and an acid addition salt derived from the reaction of the basic oxazole ring nitrogen with pharmaceutically acceptable acids. Thus, it might be understood that Oxaprozin may be provided in the form of an

276

acid addition salt or a base addition salt or in the form of a double salt of mixed acid addition and base addition salt.

Examples of base addition salts encompass Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn and Mn salts.

- 5 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,
- 10 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,
- 15 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
- 20 aluminum salts.

- Examples on acid addition salts include those derived from inorganic acids like hydrochloric, hydrobromic, nitric, carbonic, monohydrogencarbonic, phosphoric, monohydrogenphosphoric, dihydrogenphosphoric, sulfuric, monohydrogensulfuric,
- 25 hydriodic or phosphorous acids and the like, as well as the salts derived from relatively non-toxic organic acids like acetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, mandelic, phthalic, benzenesulfonic, p-tolylsulfonic, citric, tartaric, methanesulfonic, and the like. Also included are salts of amino acids such as arginate and the like, and salts of organic acids like glucuronic or
- 30 galacturonic acids and the like.

- Where Oxaprozin or a closely related compound is provided in the form of a salt it is meant to include a pharmaceutically acceptable solvate, which may be a hydrate (comprising from half a mole of H₂O up to about 10 moles of H₂O per mole of salt) or
- 35 comprise other solvents of crystallization such as alcohols.

As mentioned, the active ingredient of the invention may be administered to a subject through any route of administration resulting in either local presence of the agonist in skin or systemic uptake.

- 5 In currently interesting embodiments of the invention, the Oxaprozin or a closely related compound is administered topically to the skin of a subject. That is to say that Oxaprozin or a medicament thereof is preferably formulated for topical application to the skin, such as formulated in liquid or semi- solid form (including, for example, ointment, emulsion including microemulsions and liposomes, gel, liniment, powder or spray) or it may be
- 10 provided in combination with a "finite" carrier, for example, a non-spreading material that retains its form, including, for example, a patch, bioadhesive, dressing or bandage. The Oxaprozin or a closely related compound may be formulated in aqueous or non-aqueous form, such as a solution, emulsion, dispersion, suspension or ointment.
- 15 Topical administration refers to the application of a dermatological composition comprising Oxaprozin or a closely related compound in a concentration of 0.01 – 50.0 % (w/w). The amount of dermatological composition applied depends on the duration of the treatment, the condition to be treated and the formulation. In a preferred embodiment of the invention the concentration of Oxaprozin or a closely related compound in the
- 20 dermatological composition is 0.1 – 20.0 % (w/w). In an even more preferred embodiment of the invention the concentration in the formulation is 0.5 – 10.0 % (w/w).

- In considering applying more effective amounts of the active compounds of the invention, a medicament, such as a dermatological formulation, and methods of topical
- 25 administration of a therapeutically effective amount should comprise 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
- 30 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, a medicament, such as a dermatological formulation, and methods of topical administration
- 35 of a therapeutically effective amount should comprise Oxaprozin or a closely related 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, or such as less than 3.5% by weight.

Accordingly, in preferred embodiments of the invention, a medicament, such as a dermatological formulation, and methods of topical administration of a therapeutically effective amount should comprise Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof 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, between 0.5 and 5.5 % by weight, between 0.5 and 5% by weight, between 0.5 and 4.5% by weight, between 0.5 and 4% by weight, between 0.5 and 3.5% by weight, such as between 0.5 and 3% by weight. In still more preferred embodiments of the invention, a medicament, such as a dermatological formulation, and methods of topical administration of a therapeutically effective amount should comprise 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, between 1 and 5.5 % by weight, between 1 and 5% by weight, between 1 and 4.5% by weight, between 1 and 4% by weight, between 1 and 3.5% by weight, such as between 1 and 3% by weight. In still more preferred embodiments of the invention, a medicament, such as a dermatological formulation, and methods of topical administration a therapeutically effective amount should comprise Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof 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, a medicament, such as a dermatological formulation, and methods of topical administration of a therapeutically effective amount should comprise 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.

It should be understood, that in preferred uses and methods of the invention, Oxaprozin or the closely related compound is the sole therapeutically active ingredient.

However, in other uses and methods, Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof is administered together with a dermatological treatment agent. This may be an effective treatment for dermatological diseases and in preferred embodiments the use of the two agents in combination is superior to the results that would be expected based on the use of either agent alone. For example, the combination therapy is effective for lowering the dosages of conventional dermatological agents that are normally prescribed

as a mono-therapy. The administration of lower dosages of conventional treatment agents provides a reduction in side effects corresponding to such conventional agents.

Therefore, uses and methods of the invention further comprising the administration of a
5 dermatological treatment agent.

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,
10 anaesthetic agents, keratolytic agents, agents for combating free radicals, metal chelating agents, antidandruff agents, anti-acne vulgaris agents, substance P or bradykinin antagonists or NO-synthase inhibitors.

The invention is further described by the examples.
15

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.

20 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.

Example 5 demonstrates the new pharmacological properties of Oxaprozin, which could not
25 be demonstrated for Bufenexamac 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 observed with betamethasone 17-valerate.

30

Example 7 demonstrates that Oxaprozin is able to inhibit the formation of ear oedema in an experimental contact dermatitis model, but that no effect could be observed for Bufenexamac.

35 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.

280

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
5 treatment of hand eczema and contact dermatitis, respectively.

EXAMPLES**Example 1**

- 5 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 the topical emulsion with the following composition (w/w):

Hydrophobic phase

- | | | |
|----|---|-----|
| 10 | Tween 80 TM (Polyoxyethylene sorbitan monooleate) | 1% |
| | Span 60 TM (emulsifier of the sorbitan ester type) | 2% |
| | Medium chain triglycerides (MCT) | 20% |
| | Petrolatum, white | 10% |
| | Paraffin, light | 10% |
| 15 | Cetanol | 4% |

Hydrophilic phase

- | | | |
|----|---------------------------------|-------|
| | Oxaprozin monoethanolamine salt | 2.5% |
| | Water | 42.5% |
| 20 | Xanthan gum | 0.5% |
| | Glycerol | 2 % |
| | Propylenglycol | 2% |
| | Benzylalcohol | 0.5% |

- 25 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 remaining hydrophilic phase is heated to 50°C and added subsequently cooling them under agitation.

- 30 The monoethanolamine salt was prepared according to the following 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

- 35 Oxaprozin solution under agitation. After a few seconds a significant precipitation could be observed. The solution was allowed to cool for 60 minutes and the salt was collected by filtration and dried.

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	IC_{50}
	Service No:	
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

28A

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 dilution in acetone in a quantity of 250-1000µg/ear. Betamethason was administered topically in quantities of 20µg/ear. Betamethason 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 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.

30

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
20 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.

286

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. Betamethason, as the positive control

5 was administered topically in quantities of 20µg/ear.

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

15 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

20 flank of each animal. The patch was secured in position with a strip of surgical adhesive 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 (purpie) 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)

35 Results:

With respect to Oxaprozin (2.5% by weight), no cutaneous reactions (erythema and oedema) were observed irrespective of the examination time.

287

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 Phototoxicity:

Test for phototoxicity 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.

288

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.

284

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 patients 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 edema 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), Edema (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

290

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 photodocumentation will be performed. Clinical assessment will be performed according to the following score:

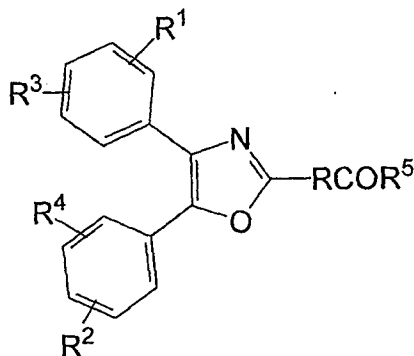
20 0 = no reaction, 1 = erythema, but no induration, 2 = erythema, induration, discrete papules possible, 3 = erythema, induration, papules, vesicle, 4 = erythema, induration, confluent vesicle.

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. Use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for topical application to skin
5 for the treatment or prevention of pruritus in skin of a subject.

wherein the closely related compound is defined by the general formula I:



I

- 10 and 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, OR', NH₂, NHR', NR'R'', 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, NHR', NR'R'', 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, NHR' and NR'R'';
- R' and R'' 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. Use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for systemic administration
10 for the treatment of pruritus in skin of a subject, wherein the closely related compound is defined by the general formula I of claim 1 and wherein R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', aryl and bioisoster are as defined in claim 1.
3. The use according to any one of claims 1 or 2, wherein pruritus is associated with or
15 caused by a dermatological disease.
4. The use according to any one of claims 1 or 2, wherein pruritus is caused by or associated with a hypersensitivity reaction in skin.
- 20 5. The use according to any one of claims 1 or 2, wherein pruritus is caused by or associated with a type-IV allergy reaction in skin.
6. The use according to any one of claims 1 or 2, wherein pruritus is caused by or associated with a type-I allergy reaction in skin.
- 25 7. The use according to any one of claims 1 or 2, 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.
- 30 8. The use according to any one of claims 1 or 2, wherein pruritus is associated with asteatotic eczema, senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.
- 35 9. The use according to any one of claims 1 or 2, wherein pruritus is associated with systemic medications.

- 243
10. The use according to any one of claims 1 or 2, wherein pruritus is associated with exposure to water.
 - 5 11. The use according to any one of claims 1 or 2, 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 disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis, obstructive jaundice, primary biliary cirrhosis, drug induced cholestasis, chronic renal failure, uraemia, polycythaemia vera, iron deficiency, Hodgkin's Disease, Mycosis fungoides, Lymphosarcoma, Chronic
10 leukaemia, Myelomatosis, Paraproteinaemia, Mast cell disease, HIV, T-cell lymphoma, leukaemia, multiple 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.
15
 12. Use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for topical administration to skin for the treatment or prevention of one or more of the symptoms selected from the group consisting of pruritus, erythema, oedema and scaling in a subject having a
20 dermatological disease.
 13. Use of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament formulated for systemic administration for the treatment or prevention of one or more of the symptoms selected from the
25 group consisting of pruritus, erythema, oedema and scaling in a subject having a dermatological disease.
 14. The use according to any one of claims 12 or 13, wherein the dermatological disease is psoriasis.
30
 15. The use according to any of the preceding claims, wherein the medicament formulated for topical administration to skin comprises an amount of Oxaprozin or a closely related compound or a salt thereof ranging between 0.5% and 10% by weight.
35
 16. The use according to any one of the claims 1 to 14, wherein the medicament comprises an amount of the Oxaprozin or closely related compound or a salt thereof of about 2.5% by weight.

17. The use according to any one of the claims 1 to 14, wherein the medicament comprises an amount of the Oxaprozin or closely related compound or a salt thereof of about 5% by weight.
- 5 18. The use according to any of the preceding claims, wherein the Oxaprozin or a closely related compound is provided in the form of a water-soluble salt.
19. The use according to any one of the preceding claims, wherein the closely related compound is selected from the group consisting of
- 10 4,5-diphenylthiazol-2-yl- propionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 4,5-diphenyloxazol-2-yl-acrylic acid;
- 4,5-diphenyloxazol-2-yl-acetic acid;
- 4,5-di-(4'-chlorophenyl)-oxazol-2-yl-propionic acid;
- 15 4,5-diphenyloxazol-2-yl)-propionamide;
- 4,5-diphenyloxazol-2-yl)-acrylic acid ethyl ester;
- 4-(4'-bromophenyl)-5-phenyloxazole-2-yl-propionic acid, optionally in the form of its methyl ester;
- 4-(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-2-oxazole propanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 20 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form of its methyl ester;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl ester;
- 25 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its methyl ester;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxazolepropionic amide;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-dichlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 30 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 35 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;

- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5 [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 4-[4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl].alpha.-
- 10 bromoacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2-oxazole-2-yl propionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5-(4'-fluorophenyl)-4-phenyloxazole-2-yl-propionic acid, optionally in the form of its methyl ester;
- 15 5-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2-oxazole propanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl) phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 20 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 25 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetate;
- 30 ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
- ethyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- ethyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- 35 ethyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
- ethyl [5-(4-chlorophenyl) - 4-phenylthiazol] 2-yl propionic acid;
- ethyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetate;
- ethyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
- ethyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoate;

methyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
 methyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
 methyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
 methyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
 5 methyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
 methyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
 methyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetate;
 methyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
 methyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoate.

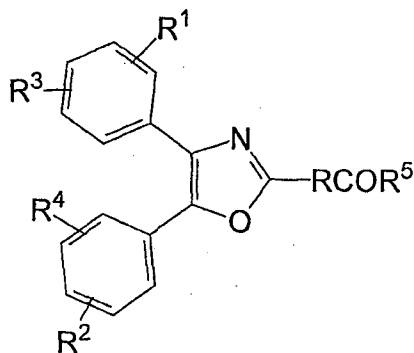
10

20. The use according to any one of the preceding claims, wherein the subject is a human, a dog, a cat or a horse.

15

21. A method for the treatment or prevention of pruritus in skin comprising topically administering to skin an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof,

wherein the closely related compound is defined by the general formula I:



I

20

and 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;

25

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;

30

R³ and R⁴ independently designate radicals selected from hydrido, C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-alkenyl;

R⁵ designate radicals selected from OH, OR⁶, NH₂, NHR', NR'R'', SH and SR⁶;

R⁶ designate radicals selected from C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl and aryl;

5 R⁷ designate radicals selected from C₁₋₆-alkyl, aryl, NH₂, NHR' and NR'R'';

R' and R'' designate the same or different group selected from C₁₋₆-alkyl and C₂₋₆-alkenyl; and

10 "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;

15 and wherein the oxygen of the oxazole ring optionally is replaced with sulfur (S) to provide a thiazole ring.

22. A method for the treatment or prevention of pruritus in skin comprising systemic administering to skin an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof, wherein
20 the closely related compound is defined by the general formula I of claim 21 and wherein R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', aryl and bioisoster are as defined in claim 21.

23. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is associated
25 with or caused by a dermatological disease.

24. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is caused by or associated with a hypersensitivity reaction in skin.

30 25. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is caused by or associated with a type-IV allergy reaction in skin.

26. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is caused by or associated with a type-I allergy reaction in skin.

35

27. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is associated with or caused by 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.

28. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is associated with asteatotic eczema, senile pruritus, stasis dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis and seborrhea.
29. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is associated with systemic medications.
30. The method according to any one of claims 21 or 22, wherein pruritus is associated with exposure to water.
31. The method according to any one of claims 21 or 22, 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 disease, pregnancy, intrahepatic cholestasis, obstructive jaundice, 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, T-cell lymphoma, leukaemia, multiple 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.
32. A method for the treatment or prevention of one or more of the symptoms of the skin selected from the group consisting of pruritus, erythema, oedema and scaling in a subject having a dermatological disease comprising topical administering to skin an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof, wherein the closely related compound is defined by the general formula I of claim 21 and wherein R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, aryl and biolsoster are as defined in claim 21.
33. A method for the treatment or prevention of one or more of the symptoms of the skin selected from the group consisting of pruritus, erythema, oedema and scaling in a subject having a dermatological disease comprising systemic administering to skin an effective amount of Oxaprozin or a closely related compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof, wherein the

29a

closely related compound is defined by the general formula I of claim 21 and wherein R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹, Rⁿ, aryl and bioisoster are as defined in claim 21.

34. The method according to any one of claims 32 or 33, wherein the dermatological
5 disease is psoriasis.
35. The method according to any of claims 21, 22, 32 or 33, wherein the topical
administration to skin comprises administering an amount of Oxaprozin or a closely
related compound or a salt thereof ranging between 0.5% and 10% by weight.
10
36. The method according to any of claims 21, 22, 32 or 33, wherein the topical
administration to skin comprises administering an amount of the Oxaprozin or closely
related compound or a salt thereof of about 2.5% by weight.
- 15 37. The method according to any of claims 21, 22, 32 or 33, wherein the topical
administration to skin comprises administering an amount of the Oxaprozin or closely
related compound or a salt thereof of about 5% by weight.
38. The method according to any of claims 21, 22, 32 or 33, wherein the Oxaprozin or a
20 closely related compound is provided in the form of a water-soluble salt.
39. The method according to any of claims 21, 22, 32 or 33, wherein the closely related
compound is selected from the group consisting of
25 4,5-diphenylthiazol-2-yl- propionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl
ester;
4,5-diphenyloxazol-2-yl-acrylic acid;
4,5-diphenyloxazol-2-yl-acetic acid;
4,5-di-(4'-chlorophenyl)-oxazol-2-yl-propionic acid;
4,5-diphenyloxazol-2-yl)-propionamide;
30 4,5-diphenyloxazol-2-yl)-acrylic acid ethyl ester;
4-(4'-bromophenyl)-5-phenyloxazole-2-yl-propionic acid, optionally in the form of its
methyl ester;
4-(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-2-oxazole propanoic acid, optionally in the form of its
ethyl or methyl ester;
35 4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally
in the form of its methyl ester;
4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in
the form of its ethyl ester;
4-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally

- in the form of its methyl ester;
- 4-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-oxazolepropionic amide;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-dichlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 10 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 15 [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 20 [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 4-[4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl].alpha.-bromoacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 25 5-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2-oxazole-2-yl propionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 5-(4'-fluorophenyl)-4-phenyloxazole-2-yl-propionic acid, optionally in the form of its methyl ester;
- 5-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-2-oxazole propanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 30 5-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl) phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-(4-chlorophenyl)]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- 35 [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoic acid, optionally in the form of its ethyl or methyl ester;
- [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoic acid, optionally in the

- form of its ethyl or methyl ester;
[5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropionic acid, optionally in the form
of its ethyl or methyl ester;
ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)]-2-oxazoleacetate;
5 ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
ethyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
ethyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
ethyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
10 ethyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
ethyl [5-(4-chlorophenyl) - 4-phenylthiazol] 2-yl propionic acid;
ethyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetate;
ethyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
ethyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
15 methyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
methyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
methyl [4-(4-aminosulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
methyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazoleacetate;
methyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
20 methyl [4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-phenyl]-2-oxazolepropanoate;
methyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazoleacetate;
methyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolebutanoate;
methyl [5-(4-aminosulfonylphenyl)-4-phenyl]-2-oxazolepropanoate.
- 25 40. The method according to any of claims 21, 22, 32 or 33, wherein the subject is a
human, a dog, a cat or a horse.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-112251- -00000-0000

Fecha: 2007-10-24 15:53:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 303

REQUISITOS PARA EL REGISTRO DE PATENTES Y DISEÑOS INDUSTRIALES

PCT



A TRAMITE

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 ☐

Claudia M. Neva Cortes
Firma Responsable

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
Bogotá, D.C., Colombia