

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 671**

51 Int. Cl.:
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07115426 .4**
96 Fecha de presentación: **31.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2033635**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **USO DE ÁCIDO FENILBUTÍRICO O SALES DEL MISMO PARA TRATAR EL PRURITO.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.01.2012

73 Titular/es:
**ASAN LABORATORIES COMPANY (CAYMAN)
LIMITED
7F, NO. 210, SECTION 4, XINYI ROAD
106 TAIPEI, TAIWAN, CN**

72 Inventor/es:
**Chung, Yih-Lin;
Pui, Nam-Mew y
Chang, Wei-Wei-**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 371 671 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de ácido fenilbutírico o sales del mismo para tratar el prurito

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a medios para mejorar el prurito, y en particular se refiere al uso de ácido fenilbutírico para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir, tratar o mejorar el prurito asociado con enfermedades o trastornos localizados o sistémicos.

Descripción de la Técnica Relacionada

10 Como se sabe, la sensación cutánea denominada prurito se caracteriza por una desagradable sensación de picazón de la piel que provoca rascado. El rascado es a veces suficientemente intenso para irritar e inflamar la piel de los sujetos afectados. El prurito también puede caracterizarse como una respuesta uniformizada a una amplia variedad de estímulos físicos, químicos y/o biológicos, que pueden ser de naturaleza endógena o exógena, que pueden estar asociados con afecciones dermatológicas específicas tales como reacciones alérgicas a fármacos, picaduras de insectos y a alérgenos ambientales, o una enfermedad sistémica tal como tirotoxicosis, diabetes mellitus, uremia, anemia por deficiencia de hierro, delusiones de parasitosis, policitemia rubra vera, colestasis y enfermedad de Hodgkin. Aunque habitualmente se presenta en la piel, el prurito también puede presentarse en áreas no cutáneas tales como membranas mucosas. Así, la causa del prurito puede ser multifactorial o deberse a un solo trastorno subyacente. La patofisiología del prurito implica los sistemas nerviosos central y periférico así como múltiples mediadores de liberación de citoquinas y moleculares.

20 Cuando el origen del prurito está en la piel, se estimulan las terminaciones nerviosas sensoriales de la unión dermoepidérmica. La sensación de prurito se trasmite a lo largo de fibras C desmielinizadas especializadas que son distintas de las fibras que transmiten el dolor y el tacto. La piel irritada transmitirá la sensación de prurito estimulando nervios locales de la médula espinal. Desde allí, el estímulo se traslada a través del tracto espinotalámico lateral hacia el tálamo, y a continuación sobre la corteza cerebral, donde causa la sensación de prurito (Weldon D. Allergy Asthma Proc 28: 153-62, 2007). El receptor del péptido liberador de gastrina (GRPR), la histamina, la sustancia P y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) parecen representar papeles significativos en la percepción del prurito (Sun YG, et ál. Nature 448:700-703, 2007). Por otra parte, para el mecanismo neural central en el que se detecta la picazón, los péptidos opiodes y el receptor P se han relacionado con provocar el prurito de colestasis, que responde a naloxona intravenosa (Jones EA, et ál. JAMA 268:3359-62, 1992). Mientras tanto, los inhibidores de la reabsorción de serotonina pueden mejorar el prurito sistémico inducido por colestasis, sugiriendo que las rutas serotoninérgicas también son importantes en la percepción de la picazón (Mayo MJ, et ál. Hepatology 45:666-74, 2007).

30 Por otra parte, sustancias liberadas localmente, incluyendo histamina, taquiquininas, serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)), interferón (IFN)-gamma, interleuquina 2 (IL-2) e IL-4 liberadas de células macrófagas, cebadas o T activadas en el sitio de origen pruritoceptivo, se han relacionado con causar los síntomas y signos de sensación de picazón, rascado, hinchazón, sarpullido, urticaria y/o descamación (Greaves MW, et ál. Lancet 348:938-40, 1996; Inagaki N, et ál. Eur J Pharmacol 546:189-96, 2006). Los sujetos que sufren prurito inducido por un trastorno dermatológico o una enfermedad sistémica posiblemente pueden empeorar el prurito al rascar excesivamente el área afectada tan intensamente que el rascado excesivo conducirá a irritación, inflamación, formación de heridas y posiblemente infección. Para el mecanismo periférico del prurito, se ha definido el papel de múltiples mediadores de liberación de citoquinas y moleculares en la generación de signos y síntomas de prurito en piel o mucosa enferma. El prurito inducido por histamina implica receptores H1 (Davies MG, et ál. Br J Clin Pharmacol 9:461-65, 1980). Las taquiquininas, incluyendo los neuropéptidos sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, y péptido intestinal vasoactivo, se encuentran en las terminaciones nerviosas libres cutáneas de neuronas nociceptoras desmielinizadas que inician las sensaciones de pruritis. La 5-HT intradérmica puede producir picazón y rascado actuando sobre receptores 5-HT2 y 5-HT3 (Nojima H, et ál. J Pharmacol Exp Ther 306:245-52, 2003). Estas observaciones han conducido al uso de un antagonista de los receptores 5-HT2 o 5-HT3 para tratar el prurito (Schworer H, et ál. Lancet 341:1277, 1993). La IL-2 cuando se aporta subcutáneamente causa una picazón localizada intensa en sujetos tanto atópicos como normales (Wahlgren CF, et ál. Arch Dermatol Res 287:572-80, 1995). La inhibición de la biosíntesis de IL-2 por agentes inmunosupresores tales como ciclosporina A alivia el prurito de la dermatitis atópica (Wahlgren CF, et ál. Acta Derm Venereol (Stockh) 70:323-29, 1990).

Aunque las antihistaminas se usan ampliamente para la supresión de la pruritis, no está clara la extensión hasta la cual la supresión es atribuible al efecto secundario de la sedación central en lugar de a un antagonismo a histamina local en la piel (Krause L, et ál. BMJ 287:1199-200, 1983). Muchos pacientes dan cuenta de prurito persistente incluso con terapias habituales con antihistaminas, antagonistas de receptores de 5-HT y/o agentes

5 inmunosupresores, ya que la mayoría son ineficaces para el prurito crónico y solo proporcionan alivio a corto plazo con efectos secundarios. El prurito puede ser bastante debilitante para algunos pacientes. Así, existe una necesidad que continúa de desarrollar métodos y composiciones nuevos y mejorados para prevenir, tratar o mejorar el prurito resultante de una amplia variedad de causas. El documento US 4.207.241 divulga el uso de derivados de ácido 2-naftilacético como agentes antipruríricos.

10 El fenilbutirato, un ácido graso de cadena corta, ha sido aprobado por la FDA como un fármaco huérfano para el error innato con trastorno del ciclo de la urea para tratar la hiperammonemia (Brusilow SW, et ál. N Engl J Med 310: 1630-4, 1984). En el cuerpo humano, el fenilbutirato se metaboliza hasta fenilacetato a través de β -oxidación. El fenilacetato sufre subsiguientemente conjugación con glutamina para formar fenilacetilglutamina, que sirve como un vehículo para la excreción de nitrógeno residual. Recientemente, también se ha encontrado que el fenilbutirato tiene la capacidad de inhibir desacetilasa, de incrementar la acetilación sobre histonas y proteínas no histónicas, de remodelar estructuras de cromatina y de alterar las actividades de múltiples factores de transcripción, dando como resultado modular epigenéticamente de forma simultánea muchos genes y, así, controlar enfermedades (Marks PA, et ál. J Natl Cancer Inst 92: 1210-6, 2000). En estudios preclínicos y clínicos, los efectos moduladores de los genes del fenilbutirato han exhibido potencial terapéutico en muchos tumores hematológicos y sólidos, trastornos genéticos heredados tales como fibrosis quística, anemia de células falciformes, -talasemia, adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, atrofia muscular espinal y trastornos neurodegenerativos, envejecimiento y enfermedades inflamatorias tales como enfermedades autoinmunes (Kemp S, et ál. Nat Med 4: 1261-8, 1998; et ál. Proc Natl Acad Sci USA 102: 11023-8, 2005; Kang HL, et ál. Proc Natl Acad Sci USA 99: 838-43, 2002; Blanchard F, et ál. Drug Discov Today 10: 197-204, 2005). Por otra parte, el fenilbutirato también puede actuar como una chaperona química para proteger células normales de la lesión por estrés oxidativo y prevenir la neurotoxicidad (Yam GH, et ál. Invest Ophthalmol Vis Sci 48:1683-90, 2007).

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

25 La invención proporciona una composición farmacéutica y medios para prevenir, tratar o mejorar el prurito asociado con una enfermedad o trastorno cutáneo, mucosal o sistémico de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

Una descripción detallada se da en las siguientes realizaciones con referencia a los dibujos adjuntos.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La presente invención puede entenderse más a fondo al leer la descripción detallada y los ejemplos subsiguientes con referencias hechas a los dibujos adjuntos, en los que:

30 la FIG. 1 muestra un gel de ácido fenilbutírico al 2,5% tópico que alivia rápidamente el prurito asociado con trastornos de la piel causados por dermatitis por radiación, quemadura solar, curación de una herida quirúrgica, psoriasis y dermatitis atópica;

35 Las FIG. 2A-2C son un perfilado de la expresión de los genes de Th1-Th2-Th3 humanos que demuestra que el fenilbutirato suprime simultáneamente la inducción de la expresión de múltiples citoquinas en células T activadas estimuladas con PMA e ionomicina. Células T Jurkat T se preincubaron con fenilbutirato (1 mM) durante 24 h, y a continuación se estimularon con ionomicina (1 μ M) y PMA (10 ng/ml) durante 6 h. Usando PCR en tiempo real, se analizó la expresión de un grupo de genes relacionados con células T auxiliares con o sin estimulación de células T y tratamiento con fenilbutirato. El conjunto incluye genes de citoquina representativos de células Th1, Th2 y Th3, factores de transcripción codificantes de genes, que regulan la expresión de citoquinas así como otros marcadores de linfocitos T CD4+, genes que implican una activación de células inmunes en las respuestas inmunes tipo Th1 y Th2, y genes implicados en la respuesta humoral antimicrobiana. Los resultado son el EE medio de tres determinaciones, expresados como la inducción en el incremento del número de veces (unidad relativa experimental observada/unidad relativa de control basal en ausencia de cualquier estímulo o tratamiento);

las FIG. 2D1-2D2 divulgan los diversos genes de Th1-Th2-Th3 humanos;

45 la FIG. 3 es un ensayo de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) que demuestra los efectos moduladores del fenilbutirato sobre el estado de histonas que remodelan la estructura de cromatina y la unión de factores de transcripción que regulan la expresión génica. Los resultados muestran que el 4-fenilbutirato sódico era eficaz no sólo para modificar histonas sino también disminuir la unión de factores de transcripción de NF- κ B, NFAT y AP-1 al promotor de IL-2 en células T Jurkat activadas estimuladas mediante ionomicina y PMA. Se usó anticuerpo anti-Sp1 como un control negativo debido a que Sp1 no se une al promotor de IL-2.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La siguiente descripción es del modo mejor contemplado para llevar a cabo la invención. Esta descripción se realiza con el propósito de ilustrar los principios generales de la invención y no debe tomarse en un sentido limitativo. El alcance de la invención se determina mejor mediante referencia a las reivindicaciones adjuntas.

5 La invención está destinada ampliamente al uso de ácido fenilbutírico para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir, tratar o mejorar todos los tipos de prurito procedente de diversas enfermedades o trastornos, incluyendo, pero no limitados a, dermatosis alérgicas, dermatosis pruríticas, dermatosis vasculares, trastornos de las glándulas sebáceas, trastornos autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjogren, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatosis papuloescamosas, dermatosis bacterianas, dermatosis virales, infecciones micóticas de la piel, 10 dermatosis granulomatosas, dermatosis parasitarias de la piel, dermatitis exfoliativa, dermatosis ampollares, dermatosis pigmentadas, dermatosis fotosensibles, dermatosis causadas por enfermedades del colágeno, dermatosis debidas a enfermedades internas, xerosis, urticaria, dermatitis atópica, eczema, vasculitis, liquen simple crónico, psoriasis, sarna, pediculosis corporal y púbica, esclerosis múltiple, tirotoxicosis, diabetes, insuficiencia renal, uremia, anemia por deficiencia de hierro, delusiones de parasitosis, policitemia rubra vera, colestasis, una herida, 15 una quemadura solar, herpes labiales, acné, una picadura de insecto, dermatitis o mucositis inducidas por radioterapia o quimioterapia, síndrome paraneoplásico, una enfermedad maligna, cáncer de piel primario y cáncer de piel metastático.

Los segundos compuestos para la combinación con el ácido fenilbutírico incluyen, pero no se limitan a, una antihistamina, un anticolinérgico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide, un agente antioxidante, 20 una vitamina, un modificador de leucotrieno, un antagonista de interleuquina, un inhibidor de células cebadas, un anticuerpo anti-IgE, un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo (SSRI), un antagonista de receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT), un antibiótico, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de histona desacetilasa, un antagonista de receptor de péptido liberador de gastrina, gabapentina y naloxona.

Los compuestos de la invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas. Tales composiciones 25 pueden administrarse oralmente, parenteralmente, mediante un aerosol de inhalación, rectalmente, vaginalmente, intradérmicamente, transdérmicamente o tópicamente en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables atóxicos convencionales, según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, según se usa en la presente memoria, incluye inyección 30 subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión. La formulación de fármacos se analiza, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Penn. (1975), y Liberman, H. A. y Lachman, L., Ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y. (1980).

En una realización, las preparaciones para el tratamiento de pruritis de piel se dirigen generalmente a proporcionar 35 una condición para incrementar la capacidad de tratamiento de la piel. Existen categorías reconocidas de formulaciones para composiciones para el cuidado de la piel, incluyendo cremas, pomadas, geles, aerosoles, lociones, tónicos para la piel, champús o mousses, según se mencionó anteriormente. Los aerosoles para la piel están compuestos generalmente por copolímeros aerosolizados, tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo y similares, y también pueden funcionar como una loción fijadora. Las preparaciones en gel para la piel son similares 40 en composición a los aerosoles, pero están en forma de gel y libres de alcohol, y pueden revestir la piel. Una mousse para la piel es una espuma liberada bajo presión de un bote aerosolizado. El ácido fenilbutírico es una composición tópica para el cuidado de la piel de acuerdo con la presente invención está presente preferiblemente a una concentración de 0,00001 a 100,00% en peso con relación al peso total de la composición, o en una dosificación de 1 a 1000 mg. Una composición para el cuidado de la piel para tratar el prurito de acuerdo con la presente 45 invención puede formularse como una crema hidrófoba o hidrófila, una pomada, un gel, un emoliente, un aerosol, una loción, un tónico para la piel, un champú o una mousse, según se menciona anteriormente, adecuadamente con ingredientes adicionales adecuados para el uso en composiciones para el cuidado de la piel de los tipos conocidos en la técnica, y tales ingredientes adicionales pueden incluir vaselina, ceras, lanolina, silicona, liposomas, aceites vegetales o mineral, plastificantes, fragancias, conservantes, un agente potenciador de la penetración, un agente de 50 ajuste del pH u otros ingredientes adecuados para composiciones tópicas para la piel. Tales ingredientes pueden humedecer la piel, estabilizar el compuesto activo, incrementar el contacto fármaco-piel y la concentración local, controlar la liberación lenta de fármaco y/o ayudar a disminuir la ruptura de la piel, previniendo la atrofia, la fibrosis y la infección de la piel, y promoviendo la curación de heridas de la piel.

La invención también proporciona medios para el tratamiento del prurito de piel según se describe en la presente 55 memoria, que comprenden una composición que proporciona al menos un ácido fenilbutírico, junto con al menos uno o más de otros agentes, incluyendo una antihistamina, un anticolinérgico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide, un agente antioxidante, una vitamina, un modificador de leucotrieno, un antagonista de interleuquina, un inhibidor de células cebadas, un anticuerpo anti-IgE, un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, un antagonista de receptor de 5-hidroxitriptamina, un antibiótico, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de histona

desacetilasa, gabapentina y naloxona, en la que los ingredientes activos están presentes en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial sistémicamente o tópicamente.

5 Sales adecuadas para los componentes que han de emplearse de acuerdo con el presente objeto son también aquellas con cationes inorgánicos, por ejemplo sales de metales alcalinos, en particular sales sódicas, potásicas o amónicas, sales de metales alcalinotérreos tales como, en particular, las sales magnésicas o cálcicas, así como sales con cationes bi- o tetravalentes, por ejemplo las sales de zinc, aluminio o circonio. También se contemplan sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitohexilamina; metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, histidina, glutamina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden
10 cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros para el asma, tales como bromuros de bencilo y fenetilo; y otros. También pueden emplearse agentes formadores de sales, por ejemplo, alquilaminas de bajo peso molecular tales como metilamina, etilamina o trietilamina. Se obtienen de ese
15 modo productos solubles o dispersables en agua o aceite.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del sujeto y del modo de administración particular. La dosificación requerida variará de acuerdo con un número de factores conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, el compuesto o los compuestos usados, la especie de sujeto, el tamaño del sujeto y la gravedad de la
20 afección patológica asociada que causa el prurito. Los compuestos pueden administrarse en una sola dosis, en múltiples dosis a lo largo de un período de 24 horas, o mediante infusión continua. Cuando se administran mediante infusión continua, los compuestos pueden suministrarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como, pero no limitados a, goteo intravenoso por gravedad, bomba de infusión intravenosa, bomba de infusión implantable, o cualquier ruta tópica. La extensión del tratamiento variará dependiendo de muchos factores, por ejemplo, la
25 duración y la gravedad de las enfermedades o los trastornos de la piel, la mucosa o sistémicos que causan prurito localizado o generalizado. El tratamiento del sujeto con ácido fenilbutírico solo o en combinación con otros agentes de la invención puede durar hasta que el prurito desaparezca, o el tratamiento continuará durante toda la vida del sujeto.

EJEMPLOS

30 **Ejemplo 1: Diversas composiciones tópicas - pomada oleaginosa, crema y gel**

A. Preparación de una Pomada Oleaginosa de Fenilbutirato:

65 g de vaselina blanca (Riedel-de Haen), 15 g de alcohol cetílico (Riedel-de Haen), 260 g de parafina blanda (Merck), 155 g de parafina líquida (Merck) y 5 g de 4-fenilbutirato (Merck) se mezclaron en un vaso de precipitados y se calentaron a 70°C para formar una pasta. La pasta se agitó a 400 rpm durante 1 hora y a continuación se enfrió a
35 temperatura ambiente.

B. Preparación de Crema de Fenilbutirato:

Parte I: 70 g de Tefose 63®, 20 g de Superpolystate®, 10 g de Coster 5000®, 15 g de Myriyol 318®, 15 g de Coster 5088® y 15 g de GMS SE® (todos disponibles comercialmente de un proveedor local) se mezclaron en un vaso de precipitados y se calentaron a 70°C.

40 Parte II: 5,739 g de 4-fenilbutirato sódico (Triple Crown America, Inc.), 0,125 g de metilparabén (Merck), 0,075 g de propilparabén (Merck) y 149,061 g de agua desionizada se mezclaron en un vaso de precipitados y se calentaron a 70°C.

La parte II se añadió lentamente a la parte I y se agitó continuamente a 400 rpm durante 5 minutos para formar una mezcla. Stabileze QM® al 2% (preparado disolviendo 2 g de Stabileze QM® en 98 g de agua desionizada, calentando y agitando a 70°C para formar una pasta, y enfriando a temperatura ambiente) se añadió a la mezcla y se agitó durante 5 minutos. El pH de la mezcla se ajustó hasta 5,34 con ácido fosfórico (Merck) al 0,85% y se agitó a 600 rpm durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

C. Preparación de Gel de Fenilbutirato:

50 Parte I: 10 g de Stabileze QM® y 232,035 g de agua desionizada se mezclaron en un vaso de precipitados y se calentaron a 70°C.

Parte II: 5,739 g de 4-fenilbutirato sódico (Triple Crown America, Inc.), 0,125 g de metilparabén (Merck), 0,075 g de propilparabén (Merck), 232,035 g de agua desionizada y 20 g de NaOH al 10% se mezclaron en un vaso de precipitados y se calentaron a 70°C.

5 La parte II se añadió lentamente a la parte I y se agitó continuamente a 400 rpm durante 20 minutos para formar una mezcla. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

D: Preparación de Formulación Liposómica de Fenilbutirato:

10 En esta formulación liposómica, se usaron fosfatidilcolina de huevo (EPC) y colesterol en concentraciones molares iguales o diferentes como componentes lipídicos primarios. Se obtuvieron diversos liposomas cargados con 4-fenilbutirato variando la relación lípido:fenilbutirato. Los liposomas se prepararon mediante hidratación con película delgada, se dimensionaron mediante extrusión de membrana y se evaluaron físicamente.

Ejemplo 2: Ácido fenilbutírico tópico para la piel afectada por diferentes trastornos para tratar el prurito

15 Un gel de ácido fenilbutírico al 2,5% se aplicó a la piel afectada seis veces al día durante 1 semana. Había cuatro pacientes en cada grupo, que completaban un diario de picazón cotidiano en el que graduaban la intensidad de su prurito sobre una escala continua de 0 (sin prurito) a 10 (el peor prurito imaginable) usando una escala visual analógica (EVA) con puntos afirmados con expresiones faciales para guiar su selección (Mayo MJ, et ál. Hepatology 45:666-74, 2007).

20 En referencia a la FIG. 1, el gel de ácido fenilbutírico al 2,5% aliviaba rápidamente la sensación de picazón en 2-10 minutos, y mejoraba las EVA de 7,25, 7, 6,75, 8 y 7,75 hasta 2, 1, 1,5, 2,5 y 2,25 en 1-2 días en pacientes con dermatitis inducida por radiación, quemadura solar, curación de herida quirúrgica, psoriasis o dermatitis atópica, respectivamente. Los síntomas de eritema, urticaria, hinchazón y descamación relacionados con el prurito también remitían simultáneamente.

Ejemplo 3: supresión de múltiples mediadores moleculares asociados con la picazón mediante 4-fenilbutirato sódico

25 La picazón es el problema más importante en muchas enfermedades alérgicas e inflamatorias de la piel. La barrera de la piel (estrato córneo) es un factor principal para determinar la naturaleza de respuestas inmunitarias a alérgenos presentados en la superficie de la piel.

30 Las anomalías en la función de barrera de la piel pueden dar como resultado respuestas de Th1, Th2 y Th3 a agentes infecciosos, productos químicos o antígenos proteínicos, que inducen varias citoquinas y mediadores moleculares en la lesión de la piel para causar síntomas y signos de prurito. El perfil de citoquinas producido subsiguientemente depende del tipo de estimulación por alérgenos. Se han identificado distintos subgrupos de activación por células T auxiliares en virtud de las citoquinas que producen. Las células Th1 activadas producen IFN-gamma e IL-2. Las células Th1 regulan reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. Las respuestas de Th1 son promovidas por la liberación local de la superfamilia IL-12 de citoquinas. Estas respuestas son potenciadas adicionalmente por la producción de IL-15 e IL-18. Las células Th2 activadas producen IL-4 e IL-10. Las células Th2 median en respuestas alérgicas y de anticuerpo. Las respuestas de Th2 son favorecidas por la producción local de IL-4, IL-33 e IL-18 en sinergia. Algunas citoquinas, tales como IL-3, GM-CSF (CSF2) y TNF-alfa, son producidas por los subgrupos tanto Th1 como Th2. Por otra parte, la IL-6 es una citoquina proinflamatoria secretada por células T activadas para estimular la respuesta inmunitaria a un trauma, especialmente quemaduras u otro daño tisular que conduzca a inflamación. Las células Th3 están relacionadas con la regulación negativa de la respuesta inmunitaria.

40 A fin de demostrar si el fenilbutirato puede suprimir múltiples citoquinas, mediadores moleculares o marcadores asociados con la picazón de una vez, se analizó un grupo de perfilado de la expresión génica usando PCR en tiempo real (RT2 Profiler™ PCR Array Human Th1-Th2-Th3: APHS-034, SuperArray Bioscience Corporation).

45 Células T Jurkat se trataron en presencia de concentraciones crecientes de 4-fenilbutirato, ionomicina y/o 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) durante 24-72 h a 37°C. Con las dosis de 1 mM de 4-fenilbutirato durante 48 h, y 1 µM de ionomicina más 10 ng/ml de PMA incubados durante 24 h, no se encontraron diferencias significativas mediante citometría de flujo en la proliferación celular, la citotoxicidad y la apoptosis entre células de control y tratadas. Sin embargo, 48 h después de la estimulación con ionomicina (1 µM) más PMA (10 ng/ml), las células T completaban el ciclo y progresaban a través de las fases S, G2 y M del ciclo celular debido a la inducción de factores de crecimiento y supervivencia de células T (interleuquinas), mientras que el pretratamiento con fenilbutirato (1 mM) durante 24 h evitaba casi completamente la entrada de las células en la fase S del ciclo celular.

Células T Jurkat no se estimularon o se estimularon con ionomicina (1 μ M) y PMA (10 ng/ml) durante 6 h en ausencia o presencia de preincubación de 4-fenilbutirato sódico (1 mM) durante 24 h, el RNA se extrajo y a continuación se realizó RT-PCR para perfilar la expresión de 84 genes relacionados con respuestas de Th1-Th2-Th3 mostrados en la tabla de genes (FIG. 2).

5 En referencia a las FIG. 2A-2D y la Tabla 1, el fenilbutirato suprime completamente o disminuye significativamente la inducción de citoquinas Th1 y genes relacionados (CCR5, CSF2, IFN-gamma, IL12B, IL12RB2, IL18, IL18R1, IL2, IL2RA, IRF1, STAT4, TLR4, TLR6), citoquinas Th2 y genes relacionados (CCL11, CCL7, CCR2, CCR4, IL13, IL13RA1, IL1R1, IL1R2, IL4R, IL9, IRF4, MAF), marcadores de la activación de células T (BCL3, CD69, IL6, IL6R, JAK2, LAT, TNFRSF9), respuesta inmunitaria tipo auxiliar T 1 (IL12B, IL18, IRF4, SFTPD, TLR4, TLR6), respuesta
10 inmunitaria tipo auxiliar T 2 (IL18, IL4R, IRF4) y respuesta humoral antimicrobiana (CCL7, CCR2, IL12B, IL13, SFTPD) en la activación de células T Jurkat inducida por PMA/ionomicina. Por otra parte, el fenilbutirato regula al alza más expresión de SOCS1, un supresor de la señalización de citoquinas como una respuesta Th3, que está implicado en la regulación negativa de citoquinas.

15 IL-1 e IL-6 son citoquinas proinflamatorias. El antígeno que se une al receptor de células T estimula la secreción de IL-2 y la expresión de receptores de IL-2. La interacción IL-2/IL-2R estimula a continuación el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de células T citotóxicas seleccionadas para el antígeno. La IL-4 estimula la proliferación de células B y células T activadas, y la diferenciación de células T CD4+ en células Th2, e induce el cambio de la clase de células B en IgE. La IL-9 produce muchas funciones en células linfoides y linajes de células cebadas, y se ha pensado que tiene un papel en el asma. La IL-12 es conocida como un factor estimulante de
20 células T en respuesta a la estimulación antigénica, que puede estimular el crecimiento y la función de células T. La IL-13 secretada por muchos tipos de células, pero especialmente células Th2, es un mediador importante de la inflamación alérgica. La IL-18 trabaja junto con IL-12 para inducir inmunidad mediada por células después de la infección con productos microbianos como lipopolisacárido. Tomados en conjunto, los efectos del fenilbutirato sobre la inhibición de las complicadas rutas de redes de señalización interrelacionadas de IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-12,
25 IL-13 e IL-18 y sobre la regulación al alza de SOCS1 (un supresor de la señalización de citoquinas) se correlacionan con el nuevo hallazgo de la presente invención de que el fenilbutirato tiene la capacidad de mejorar el prurito en algún prurito asociado con dermatitis alérgica e inflamatoria.

Tabla 1. Diferencia de al menos 2 veces en la inducción por estimulación de células T cuando se compara con el control, y efectos supresores del fenilbutirato

Citoquinas Th1 y genes relacionados	Estimulación con mitógeno	Fenilbutirato + estimulación con mitógeno
CCR5	2,68	0,98
CSF2	229,13	88,77
IFN-gamma	126,24	99,18
IL12B	2,68	0,98
IL12RB2	2,68	0,98
IL18	2,68	0,98
IL18R1	19,97	0,98
IL2	831,75	304,86
IL2RA	151,17	64,98
IRF1	5,86	1,7
SOCS1	4,82	8,59
STAT4	7,89	3,32

(continuación)

Citoquinas Th1 y genes relacionados	Estimulación con mitógeno	Fenilbutirato + estimulación con mitógeno
TLR4	2,68	0,98
TLR6	29,04	10,43
Citoquinas Th2 y genes relacionados		
CCL11	2,68	0,98
CCL7	2,68	1,04
CCR2	4,20	0,84
CCR4	7,41	1,93
IL13	2,68	0,98
IL13RA1	2,68	0,98
IL1R1	11,31	3,92
IL1R2	2,25	0,82
IL4R	42,81	9,53
IL9	2,68	0,98
IRF4	26,17	16,50
MAF	2,68	0,98
Otros marcadores de activación de células T		
BCL3	58,08	19,73
CD69	87,43	48,57
IL6	2,68	0,98
IL6R	2,68	0,98
JAK2	4,72	2,27
LAT	3,12	1,57
SFTPD	2,68	0,98
TNFRSF9	89,26	13,01

La inducción de la expresión de múltiples citoquinas depende de la activación coordinada de factores de transcripción, que incluyen principalmente NFκB, NF-AT y AP-1 (Sancho R, et ál. J Immunol 172:2341-51, 2004; Li-Weber M, et ál. Eur J Immunol 34 :1111-18, 2004). Debido a que la inducción de citoquinas está regulada principalmente a nivel de transcripción, se realizó el análisis de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) en células Jurkat T para determinar la unión de NFκB, NF-AT y AP- 1 a promotor de IL-2. Células T Jurkat no se estimularon o se estimularon con ionomicina (1 μM) y PMA (10 ng/ml) durante 6 h en ausencia o presencia de preincubación de 4-fenilbutirato sódico (1 mM) durante 24 h, a continuación se realizó reticulación con formaldehído entre proteína y

5 DNA y ChIP usando anticuerpos anti-NFκB, NF-AT, AP-1, Sp1 o acetil-H3 (Santa Cruz). Se diseñaron cebadores de PCR para amplificar el promotor de IL-2 humano: F 5'-GAGTTACTTTTGTATCCCCACCCCC (de -317 a -292 en el promotor de IL-2), R 5'-CCTGTACATTGTGGCAGGAGTTGAGG (de +33 a 58). Las amplificaciones por PCR usaban un protocolo en tres etapas con una temperatura de desnaturalización de 90°C (30 s), una temperatura de reasociación del cebador de 59°C (45 s) y una temperatura de reacción enzimática de 72°C (30 s) a lo largo de 35 ciclos. En referencia a la FIG. 3, el fenilbutirato afecta a la estructura de la cromatina alterando el estado de acetil-H3, y disminuye la unión de DNA de NFκB, NF-AT y AP-1 a promotor de IL-2, sugiriendo que la supresión de fenilbutirato sobre la expresión de citoquina durante la activación de células T podría estar mediada por la disminución de la unión de factores de transcripción a promotores.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una cantidad eficaz de ácido fenilbutírico y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir, tratar o mejorar el prurito asociado con una enfermedad o trastorno cutáneo, mucosal o sistémico, comprendiendo además opcionalmente la composición farmacéutica un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de un grupo que consiste en dermatosis alérgicas, dermatosis pruríticas, dermatosis vasculares, trastornos de las glándulas sebáceas, trastornos autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjogren, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatosis papuloescamosas, dermatosis bacterianas, dermatosis virales, infecciones micóticas de la piel, dermatosis granulomatosas, dermatosis parasitarias de la piel, dermatitis exfoliativa, dermatosis ampollares, dermatosis pigmentadas, dermatosis fotosensibles, dermatosis causadas por enfermedades del colágeno, dermatosis debidas a enfermedades internas, xerosis, urticaria, dermatitis atópica, eczema, vasculitis, liquen simple crónico, psoriasis, sarna, pediculosis corporal y
- 15 púbrica, esclerosis múltiple, tirotoxicosis, diabetes, insuficiencia renal, uremia, anemia por deficiencia de hierro, colestasis, delusiones de parasitosis, policitemia rubra vera, una herida, una quemadura solar, herpes labiales, acné, una picadura de insecto, dermatitis o mucositis inducidas por radioterapia o quimioterapia, síndrome paraneoplástico, una enfermedad maligna, cáncer de piel primario y cáncer de piel metastático.
- 20 3. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que el ácido fenilbutírico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,00001% a aproximadamente 100,00% en peso de la formulación.
- 25 4. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica se forma como una crema, un gel, una loción y una pasta, una pomada, un emoliente, un liposoma, una nanoesfera, un tónico para la piel, un lavado bucal, un enjuague oral, un champú, una mousse, un aerosol, un paquete, una cápsula, un comprimido, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, un parche o un agente acondicionador de la piel oclusivo.
5. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica comprende además un agente mejorador de la penetración, o un agente de ajuste del pH para proporcionar un pH de la formulación en el intervalo de aproximadamente 3,0 a 13,0.
- 30 6. Uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica se administra en combinación con un segundo agente que comprende una antihistamina, un anticolinérgico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide, un agente antioxidante, una vitamina, un modificador de leucotrieno, un antagonista de interleuquina, un inhibidor de células cebadas, un anticuerpo anti-IgE, un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo (SSRI), un antagonista de receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT), un antibiótico, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de histona desacetilasa, un antagonista de receptor de péptido liberador de gastrina, gabapentina, naloxona, o una combinación de los mismos.
- 35 7. Uso de acuerdo una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica y el segundo agente se administran sistémicamente o tópicamente de forma simultánea o secuencial.

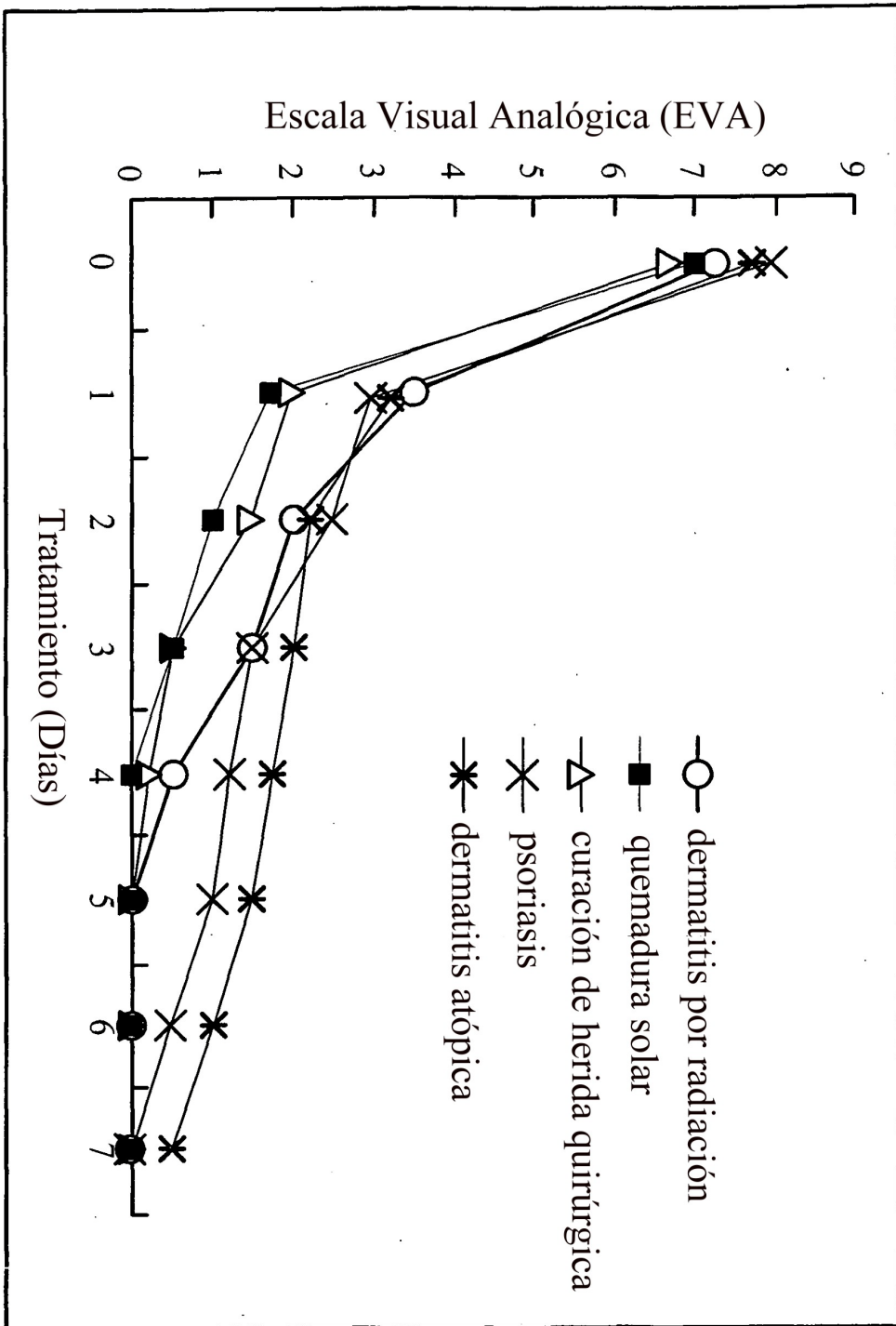


FIG. 1

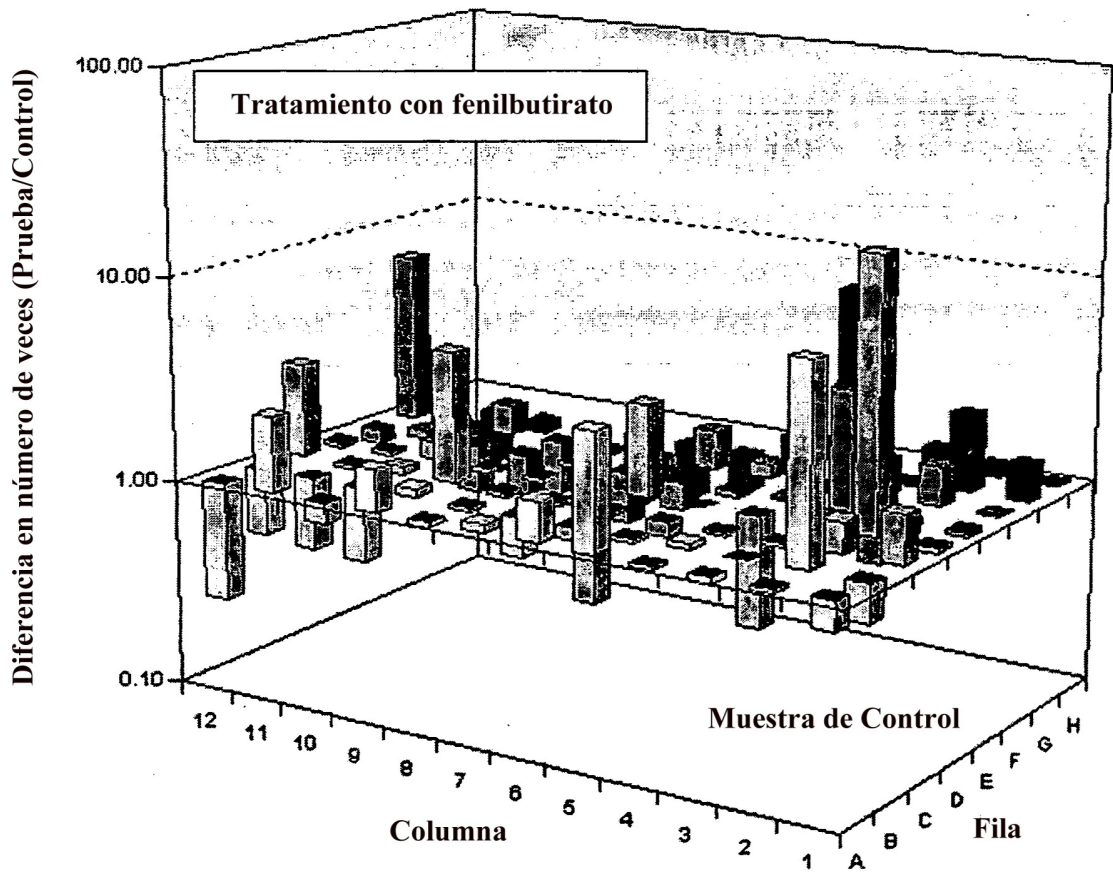


FIG. 2A

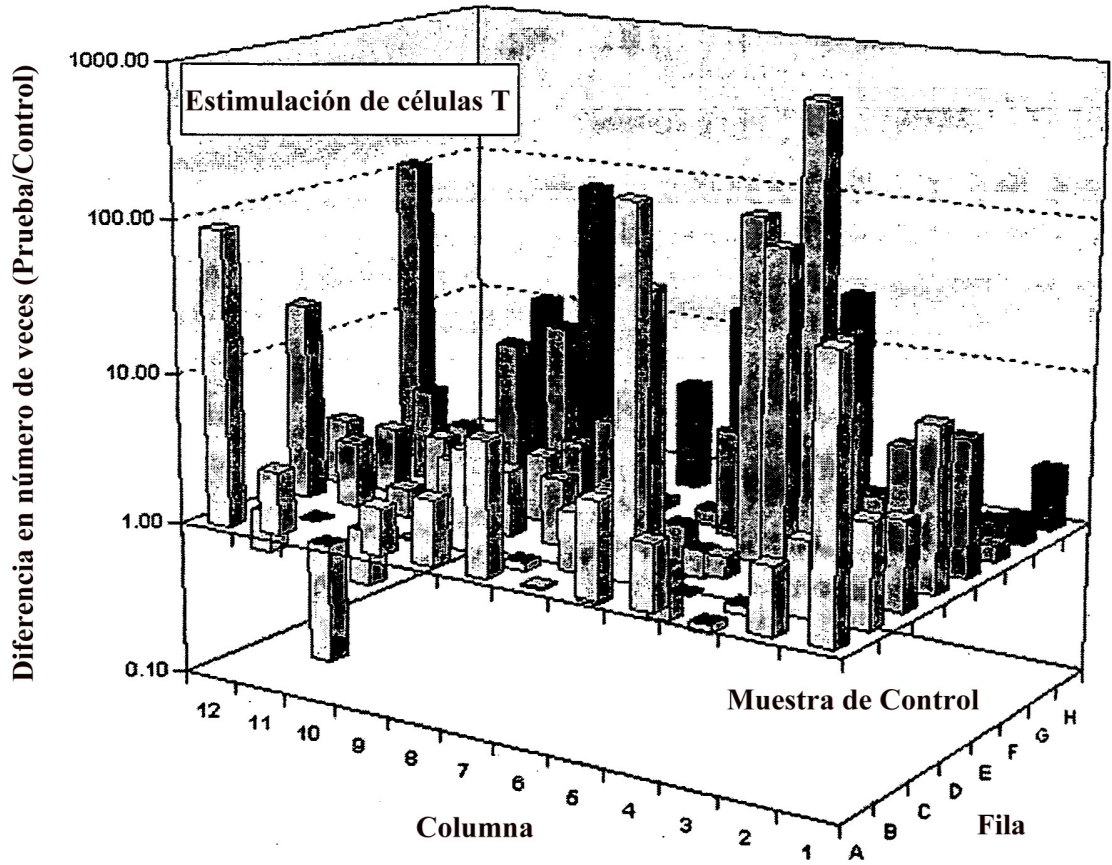


FIG. 2B

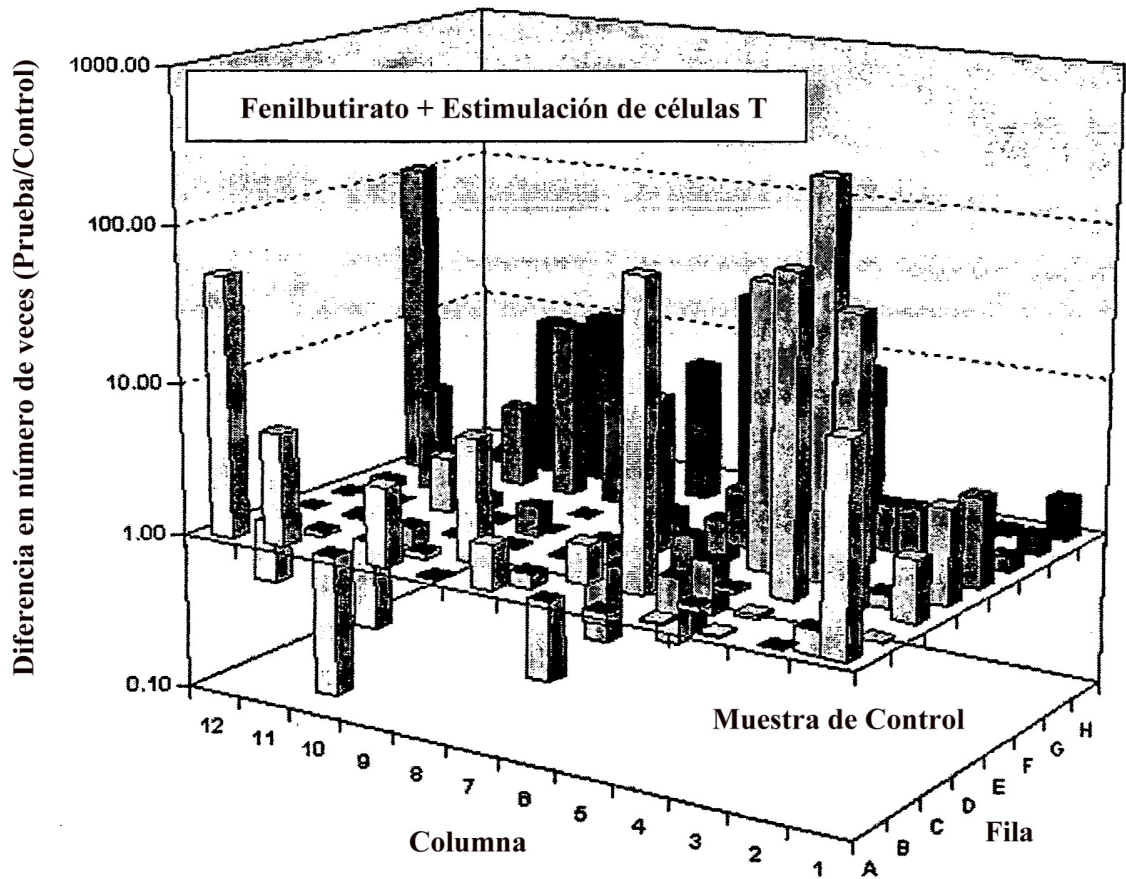


FIG. 2C

Tabla de Genes

BCL3 A01	CCL11 A02	CCL5 A03	CCL7 A04	CCR2 A05	CCR3 A06	CCR4 A07	CCR5 A08
CD80 B01	CD86 B02	CEBPB B03	CREBBP B04	CSF2 B05	CTLA4 B06	CXCR3 B07	FASLG B08
HAVCR2 C01	ICOS C02	IFNG C03	IGSF6 C04	IL10 C05	IL12B C06	IL12RB2 C07	IL13 C08
IL1R1 D01	IL1R2 D02	IL2 D03	IL2R4 D04	IL4 D05	IL4R D06	IL5 D07	IL6 D08
INHBA E01	IRF1 E02	IRF4 E03	JAK1 E04	JAK2 E05	LAG3 E06	LAT E07	MAF E08
NFATC2IP F01	PCGF2 F02	PTPRC F03	SFTPD F04	SOCS1 F05	SOCS2 F06	SOCS5 F07	SPP1 F08
TFCP2 G01	TGFB3 G02	TLR4 G03	TLR6 G04	TMED1 G05	TNF G06	CD27 G07	TNFRSF8 G08
B2M H01	HPRT1 H02	RPL13A H03	GAPDH H04	ACTB H05	HGDC H06	RTC H07	RTC H08

FIG. 2D-1| FIG. 2D-2

FIG. 2D-1

CD28 A09	CD4 A10	CD40LG A11	CD69 A12
GATA3 B09	GF11 B10	GLMN B11	GPR44 B12
IL13RA1 C09	IL15 C10	IL18 C11	IL18R1 C12
IL6R D09	IL7 D10	IL9 D11	INH1A D12
MAP2K7 E09	MAPK8 E10	NFATC1 E11	NFATC2 E12
STAT1 F09	STAT4 F10	STAT6 F11	TBX21 F12
TNFRSF9 G09	TNFSF4 G10	TYK2 G11	YY1 G12
RTC H09	PPC H10	PPC H11	PPC H12

FIG. 2D-2

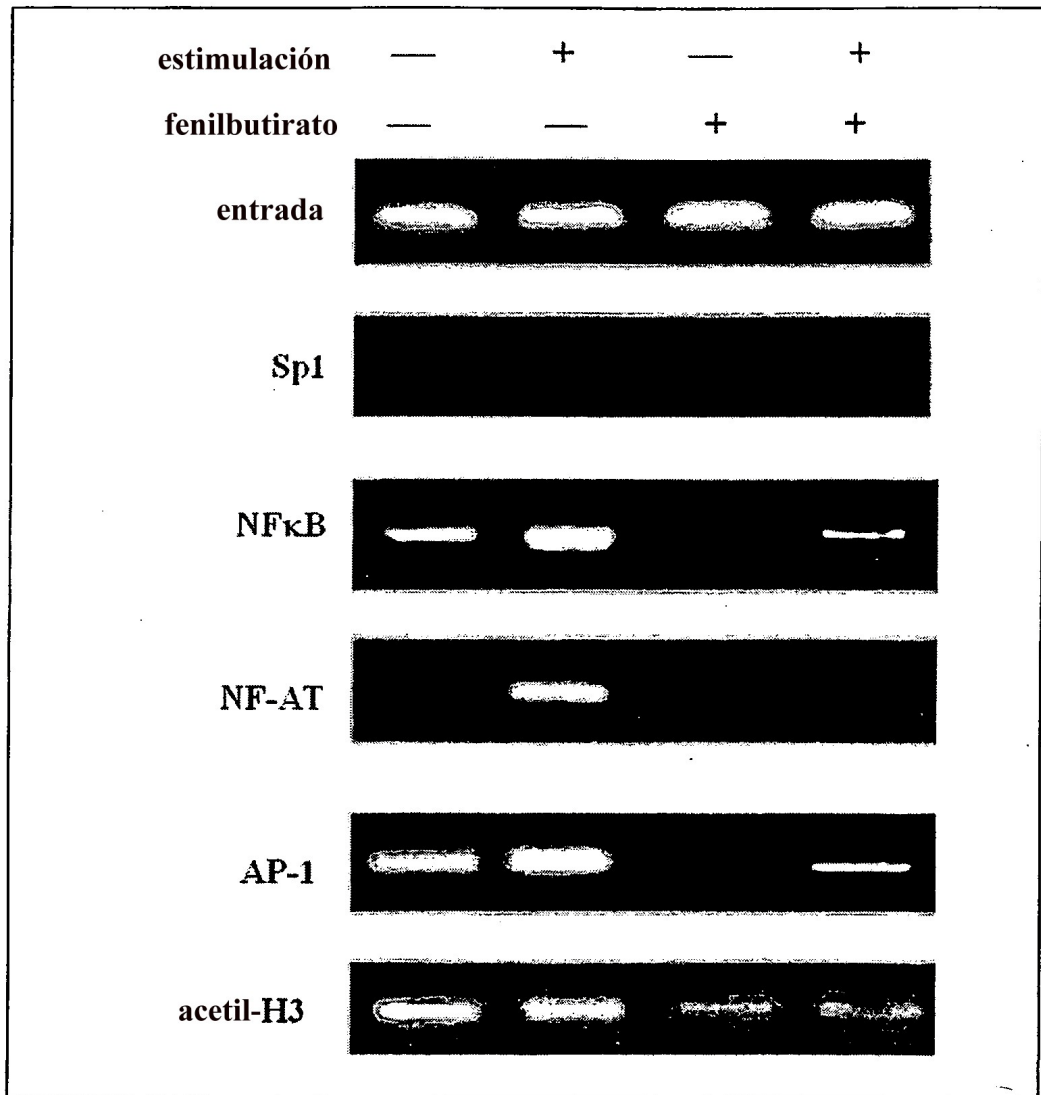


FIG. 3