

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 243**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4172** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2009 E 09712628 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2254575**

54 Título: **L-Histidina oral para el tratamiento o prevención de dermatitis atópica o dermatitis de contacto**

30 Prioridad:

**20.02.2008 GB 0803054**

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

**26.09.2016**

73 Titular/es:

**CURAPEL (SCOTLAND) LIMITED (100.0%)  
272 Bath Street  
GlasgowG2 4JR, GB**

72 Inventor/es:

**GIBBS, NEIL, KERSLAKE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 584 243 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

L-Histidina oral para el tratamiento o prevención de dermatitis atópica o dermatitis de contacto

5 La presente divulgación se refiere a histidina y/o a un derivado de la misma para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto, por ejemplo para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel, en particular enfermedades inflamatorias de la piel, tal como dermatitis atópica. La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas y productos nutritivos que comprenden histidina y/o un derivado de la misma, por ejemplo, para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto, por ejemplo para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel, en particular enfermedades inflamatorias de la piel, tal como dermatitis atópica.

10 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias sujeto que no están abarcadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

15 Los trastornos de la piel, tales como enfermedades inflamatorias de la piel, son prevalentes en la población mundial, incluso en adultos, niños y lactantes. Por ejemplo, la dermatitis atópica (también conocida como eczema atópico) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que hace que la piel de un paciente reaccione fácilmente y de manera anormal a irritantes, alimentos y alérgenos ambientales y se convierta en vulnerable a las infecciones en la superficie causadas por bacterias. Actualmente, la dermatitis atópica se trata mediante una combinación de prevención, por ejemplo a través de aprender lo que desencadena las reacciones alérgicas, y de terapia farmacológica. Otra forma de tratamiento incluye la exposición a la radiación ultravioleta de banda ancha o estrecha, que se cree que tienen un efecto inmunomodulador localizado en los tejidos afectados. Sin embargo, la radiación ultravioleta no está exenta de riesgos y está implicada en varios tipos de cáncer de piel.

20 Otra enfermedad inflamatoria crónica de la piel es la psoriasis, de la cual existen varios tipos. El tipo más frecuente es la psoriasis en placas, que provoca parches rojos escamosos (placas psoriásicas) que aparecen en la piel que representan áreas de inflamación y de producción excesiva de piel. Otros tipos incluyen psoriasis flexural, en gotas, pustulosa, ungueal, eritrodérmica y artritis psoriásica. Actualmente, la psoriasis se trata mediante terapia farmacológica (tal como mediante tratamientos tópicos) y/o mediante la exposición a radiación ultravioleta.

25 Los trastornos de la piel, tales como enfermedades inflamatorias crónicas de la piel, pueden ser debilitantes y provocar ansiedad, pérdida de calidad de vida y depresión en los que los sufren. Tales trastornos de la piel a menudo reaparecen después de los tratamientos convencionales, por lo que su manejo y tratamiento a largo plazo es difícil. Por tanto, los trastornos de la piel, tales como enfermedades inflamatorias crónicas de la piel, representan un problema importante para los enfermos y se necesitan urgentemente tratamientos eficaces.

30 Las causas de las enfermedades inflamatorias de la piel, tales como dermatitis atópica y psoriasis, no se conocen bien y se cree que están implicados numerosos factores. Se cree que estos factores incluyen defectos en el proceso por el cual las células de la piel de los pacientes crecen, se reproducen y se diferencian, así como los procesos inmunes (es decir, respuestas inmunitarias anormales) Los numerosos factores implicados dificultan el suministro de un tratamiento eficaz y un reto para las personas expertas en la materia.

35 Los tratamientos actuales para trastornos de la piel normalmente son ineficaces, especialmente en relación con el tratamiento a largo plazo, causan efectos secundarios no deseados y/o no son adecuados para el tratamiento de una gama de tales trastornos. Por lo tanto, existe una necesidad clínica no satisfecha de encontrar tratamientos nuevos y eficaces para los trastornos de la piel, que pueden usarse solos o en combinación con los tratamientos actuales. Sería deseable que tales tratamientos proporcionaran una prevención y/o tratamiento eficaz de una amplia gama de trastornos de la piel, al mismo tiempo que exhiben toxicidad y efectos secundarios bajos.

El presente inventor ha proporcionado un tratamiento eficaz de la piel, trastornos (particularmente de dermatitis de contacto o dermatitis atópica) usando L-histidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y son sus composiciones farmacéuticas y productos nutritivos los que se pueden usar en tales tratamientos.

45 El documento US 2006/0204552 da a conocer un producto alimenticio para animales de compañía que comprende ácido pantoténico, nicotinamida, histidina, inositol y colina. El alimento está destinado para el tratamiento y control de trastornos de la piel en animales de compañía. En este documento no hay ninguna descripción de una composición farmacéutica que comprende L-histidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 Dave V K y Anthon B, Acta. Derm. Venereol (Stockh) 1987; 67: 274-275 dan a conocer una composición que comprende 2 % de L-histidina y 1 % de hidrocortisona, en crema acuosa BP o parafina blanda blanca y su uso tópico en el tratamiento de la psoriasis y la dermatitis inducida por níquel. En el presente documento no se da a conocer el uso de histidina y/o un derivado de la misma para tratar la dermatitis atópica o de una composición farmacéutica que comprende histidina y/o un derivado de la misma formulada para administración oral.

55 El documento DE10141780 divulga una composición farmacéutica para administración tópica, que comprende L-histidina como un único agente activo. La L-histidina aumenta el ácido urocánico en la piel y, por lo tanto, es eficaz en el tratamiento de la neurodermitis (dermatitis atópica), dermatitis de contacto, etc.

REILLY S K Y COL.: "Dietary histidine increases mouse skin urocanic acid levels and enhances UVB-induced immune suppression of contact hypersensitivity", Photochemistry and Photobiology Apr 1991, vol. 53, n.º 4, Abril de 1991 (1991-04), páginas 431-438, divulgan el uso oral de L-histidina como un único agente activo para aumentar el ácido urocánico en la piel.

- 5 Adicionalmente, se conocen suplementos nutritivos que incluyen histidina, pero tales suplementos no se formulan como composiciones farmacéuticas ni están destinados a utilizarse en el tratamiento de trastornos de la piel y mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel.

10 Según la presente invención, se proporciona el uso de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica oral para prevenir o tratar la dermatitis atópica o la dermatitis de contacto y, de ese modo, mantener y mejorar la función de barrera de la piel en la que la L-histidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en la composición como el único principio activo en forma de polvo y en una cantidad terapéuticamente eficaz de 2,5 a 5 g.

15 Según la presente invención, también se proporciona una composición farmacéutica oral para su uso en la prevención o el tratamiento de la dermatitis atópica o la dermatitis de contacto en seres humanos, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de L-histidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como el único principio activo en una cantidad de 2,5 a 5 g.

20 Con las referencias al mantenimiento de la función de barrera de la piel se pretende hacer referencia al mantenimiento de la función de barrera de la piel que se encuentra en un sujeto sano, es decir, una función de barrera de la piel sustancialmente "normal". Con las referencias a la mejora de la función de barrera de la piel se pretende hacer referencia a la mejora de la función de barrera de tal manera que se aproxima o alcanza la observada en un sujeto sano. La función de barrera de la piel es crucial para la conservación del contenido de humedad de la piel y la capacidad de la piel para resistir la entrada de microorganismos, virus, alérgenos, toxinas, irritantes y otros factores patógenos exógenos. La función de barrera de la piel anormal da como resultado una mayor pérdida de agua transepidérmica (PATE) y el aumento de la penetración de microorganismos, virus, alérgenos, toxinas, sustancias irritantes y otros factores patógenos exógenos.

A lo largo de la descripción, a menos que se indique lo contrario, las referencias a histidina y/o un derivado de la misma hacen referencia a L-histidina y/o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Las referencias a la fabricación de medicamentos se refieren a medicamentos en cualquier forma adecuada, incluyendo, por ejemplo, medicamentos en forma de composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto.

35 El trastorno de la piel puede ser una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel), tal como dermatitis atópica, todos los tipos de psoriasis (incluyendo psoriasis flexural, en gotas, pustular, ungueal, fotosensible, eritrodérmica y artritis psoriásica), acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatitis y trastornos de la piel seca. En particular, el trastorno de la piel puede ser una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel), tales como dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatitis y trastornos de la piel seca. Más particularmente, el trastorno de la piel puede ser una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel), tales como dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, fotodermatitis y trastornos de la piel seca. Más particularmente, el trastorno de la piel puede ser dermatitis atópica. En el presente documento, las referencias a la psoriasis se refieren a todos los tipos de psoriasis, a menos que se especifique lo contrario.

45 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto.

50 Por tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en el que la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona de dermatitis atópica y dermatitis de contacto. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en el que la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona de uno o más de dermatitis atópica, psoriasis, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatitis y trastornos de la piel seca (particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatitis y trastornos de la piel seca, más

particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, fotodermatosis y trastornos de la piel seca, especialmente dermatitis atópica).

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de la dermatitis atópica un sujeto. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de la dermatitis atópica en un sujeto.

Los inventores han apreciado que, en trastornos de la piel, tales como enfermedades inflamatorias de la piel (por ejemplo dermatitis atópica), la función de barrera de la piel está alterada y la función de barrera de la piel alterada puede ser una causa del trastorno. Por tanto, los inventores han apreciado que es deseable mantener y/o mejorar la función de barrera de la piel.

La función de barrera de la piel está controlada por muchos factores, incluyendo las proteínas presentes y el medio ambiente en el que residen (por ejemplo, el pH). Los inventores han apreciado, además, que una de las causas de la alteración de la función barrera de la piel puede ser debido a la filagrina defectuosa. La filagrina (es decir, proteína de agregación de filagrina) es una proteína estructural que está íntimamente involucrada en la diferenciación terminal de los queratinocitos (el principal tipo de células de la epidermis) y la función de barrera de la piel. La filagrina se une a las queratinas para producir escamas aplanadas, que desempeñan un papel importante en la función de barrera epidérmica (véase Lynley AM y Dale BA, Biochim. Biophys. Acta. 1983; 14: 744: 28-35).

Adicionalmente, la filagrina (también conocido como "proteína rica en histidina") es degradada por proteinasas para liberar una gran cantidad de restos de histidina constituyentes. A continuación, los restos de histidina se desaminan mediante la histidasa para formar ácido *trans*-urocánico (*trans*-UCA). La vía metabólica de la filagrina se muestra en la Figura 1. El *trans*-UCA es la principal molécula donante de protones en el estrato córneo (véase, Krien PM y Kermici M, J Invest. Dermatol. 2000; 115: 414-20). En la piel normal, muchas proteínas normales implicadas en la formación de barrera son dependientes del pH y solo son activas en el ambiente ácido creado por el UCA de la epidermis superior /estrato córneo (véase, Schmid-Wendtner MH y Korting HC, Skin Pharmacol. Physiol. 2006: 19:296-302). Además de mantener esta homeostasis, el pH disminuido del estrato córneo inhibe directamente la infección y el crecimiento microbianos (véase, Rippke y col., Am. J. Clin. Dermatol. 2004; 5:217-23). Los inventores han apreciado que la filagrina defectuosa puede dar lugar a un contenido de aminoácidos reducido, especialmente niveles reducidos de histidina en el estrato córneo, que, a su vez, pueden dar lugar a niveles reducidos de *trans*-UCA y un pH anormalmente alto. Se cree que un pH más alto que el óptimo en el estrato córneo reduce las enzimas de procesamiento de lípidos dependiente del pH (por ejemplo,  $\beta$ -glucocerebrosidasa) y comprometen la función de barrera y la reparación (véase Mauro y col., Arch. Dermatol. Res. 1998; 290: 215-22 y Rippke y col., Am. J. Clin. Dermatol. 2004; 5:217-23).

Por lo tanto, se cree que la presente invención aborda el problema de la filagrina defectuosa en pacientes que sufren trastornos de la piel. Sin desear estar ligado por teoría alguna, se cree que la histidina y/o el derivado de la misma, como principio activo en los usos, las composiciones farmacéuticas y productos nutritivos de la presente invención potencialmente pueden compensar la filagrina defectuosa y de los defectos asociados en la función de barrera en pacientes con trastornos de la piel, a fin de aumentar los niveles de histidina y *trans*-UCA en la piel de los pacientes. Esto, a su vez, puede restablecer el pH requerido por las células para mantener y restaurar la función de barrera de la dermis, lo que lleva a la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel. Sin embargo, la histidina y/o derivado de la misma pueden, por supuesto, actuar por medio de otra ruta para conseguir el resultado de mantener y restaurar la función de barrera de la dermis, lo que lleva a la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel. Actualmente no hay medios para prevenir y/o tratar trastornos de la piel, tales como la dermatitis atópica, que aborden el problema de la filagrina defectuosa en pacientes que sufren estos trastornos.

Además, la histidina y derivados de la misma exhiben una toxicidad baja o ninguna toxicidad para un sujeto (tales como animales, especialmente animales de sangre caliente tal como el ser humano) y no se han notificado efectos secundarios reportados a dosis convencionales. Tales propiedades de la histidina y derivados de la misma como principio activo proporcionan ventajas en su uso, incluyendo fácil acceso a los pacientes, mejorando el cumplimiento del paciente y aumentando el potencial de utilización de los principios activos en amplias poblaciones de pacientes y para regímenes de tratamiento más prolongados, por ejemplo en comparación con los medicamentos alternativos actualmente en uso. Adicionalmente, se espera que la histidina y los derivados de la misma sean útiles en el tratamiento de toda la superficie del cuerpo de los pacientes y que sean eficaces contra una amplia gama de trastornos de la piel (especialmente enfermedades inflamatorias de la piel). La histidina y derivados de la misma también pueden tener algún uso en la reducción o prevención de la hipersensibilidad de la piel a alérgenos tales como metales (por ejemplo níquel).

La histidina y/o el derivado de la misma se puede utilizar como se describe en el presente documento, por ejemplo para mantener y/o mejorar la función de barrera de la piel de un sujeto y/o en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel (tal como un enfermedad inflamatoria de la piel, especialmente dermatitis atópica) en cualquier forma adecuada, por ejemplo como se discute en el presente documento. Por ejemplo, la histidina y/o el derivado de la misma pueden utilizarse en una forma para administración oral o tópica.

5 La histidina y/o el derivado de la misma pueden utilizarse como una terapia única o en combinación con una terapia convencional para la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel (tales como las enfermedades inflamatorias de la piel). Las terapias adecuadas convencionales incluyen el tratamiento con esteroides (por ejemplo, esteroides para administración tópica) y/o con lípidos adecuados y/o con fototerapia. Por ejemplo, la histidina y/o el derivado de la misma se pueden usar en combinación con fototerapia y, opcionalmente, un tratamiento convencional adicional, para la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel tales como enfermedades inflamatorias de la piel (especialmente dermatitis atópica).

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en combinación con una terapia convencional para la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel, tales como enfermedades inflamatorias de la piel. Por ejemplo, se puede proporcionar histidina y/o un derivado de la misma para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto y/o para prevenir y/o tratar trastornos de la piel, tales como las enfermedades inflamatorias de la piel como se explica en el presente documento (en particular, dermatitis atópica), en el que la histidina y/o el derivado de la misma es para su uso en combinación con una terapia convencional para la prevención y/o tratamiento de trastornos de la piel, tales como enfermedades inflamatorias de la piel (especialmente, dermatitis atópica).

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en combinación con fototerapia. Por ejemplo, se puede proporcionar histidina y/o un derivado de la misma para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto y/o para prevenir y/o tratar trastornos de la piel, tales como las enfermedades inflamatorias de la piel como se explica en el presente documento (en particular, dermatitis atópica), en el que la histidina y/o el derivado de la misma es para su uso en combinación con fototerapia.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma son para su uso en combinación con fototerapia. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma son para su uso en combinación con fototerapia.

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma son para su uso en combinación con fototerapia. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma son para su uso en combinación con fototerapia.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma es para su uso en combinación con fototerapia. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma es para su uso en combinación con fototerapia.

35 Por tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en el que la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona de dermatitis atópica y dermatitis de contacto y en el que la histidina y/o el derivado de la misma es para su uso en combinación con fototerapia. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en el que la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona de uno o más de dermatitis atópica, psoriasis, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatitis y trastornos de la piel seca (particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatitis y trastornos de la piel seca, más particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, fotodermatitis y trastornos de la piel seca, especialmente dermatitis atópica) y en el que la histidina y/o el derivado de la misma es para su uso en combinación con fototerapia.

45 Adicionalmente, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en la prevención y/o tratamiento de la dermatitis atópica en un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma son para su uso en combinación con fototerapia. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de la dermatitis atópica en un sujeto, en el que la histidina y/o el derivado de la misma son para su uso en combinación con fototerapia.

En estos aspectos de la invención se puede usar cualquier fototerapia adecuada. Por ejemplo, la fototerapia puede implicar la exposición del sujeto a radiación ultravioleta, especialmente radiación ultravioleta B de banda estrecha (por ejemplo conocida como fototerapia Philips TL-01). Las referencias a la fototerapia en el presente documento incluyen fotoquimioterapia (por ejemplo, psoraleno más fotoquimioterapia con UVA, conocida como PUVA). Se puede usar fototerapia localizada o de cuerpo entero. Se puede tratar al sujeto con fototerapia antes de, durante y/o después del tratamiento con histidina y/o un derivado de la misma.

La histidina y/o un derivado de la misma se pueden usar en combinación con una terapia convencional, tal como fototerapia (incluida la fotoquimioterapia), en cualquier forma adecuada, por ejemplo como se trata en el presente documento. Por ejemplo, la histidina y/o el derivado de la misma pueden utilizarse en una forma para administración oral o tópica. Se puede usar una forma farmacéutica oral (por ejemplo, una composición farmacéutica o producto nutritivo para administración oral), en la que la forma farmacéutica oral se puede administrar al sujeto en un momento adecuado antes, durante y/o después (en particular, antes) de la fototerapia. Se puede usar una forma farmacéutica tópica (por ejemplo, una composición farmacéutica o producto nutritivo para administración tópica), que se puede aplicar a la piel del sujeto en un momento adecuado antes, durante y/o después (en particular, antes) de la fototerapia.

Durante la exposición de la piel de un sujeto a la radiación ultravioleta, el *trans*-UCA sufre fotoisomerización dependiente de la longitud de onda a su forma *cis*-isomérica; el *cis*-UCA (véase, Gibbs y col., J. Rapid Communication, Photochem. Photobiol. 1993; 57: 584-590 y McLoone y col., J. Invest. Dermatol. 2005; 124: 1071-4). Se entiende que el *Trans*-UCA es importante en la fotoinmunosupresión inducida por UVB (véase De Fabo EC y Noonan FP, J. Exp. Med. 1983; 157, 84-98) y se ha demostrado que el *cis*-UCA puede suprimir las fases tanto de sensibilización como de provocación de la hipersensibilidad de tipo de contacto y retardado, la resistencia a las enfermedades infecciosas, rechazo de la piel y de otros aloinjertos y enfermedad de injerto contra el huésped (véase Norval M y El-Ghorr AA, Methods 2002; 28: 63-70 y Kammeyer A y col., Photochem. Photobiol. 2004; 80:72-7). Por tanto, se cree que tanto *trans*-UCA como *cis*-UCA son útiles en el tratamiento de trastornos de la piel (por ejemplo enfermedades inflamatorias de la piel, tal como se explica en el presente documento). Como se ha tratado anteriormente, los inventores han apreciado que el suministro de histidina y/o un derivado de la misma a un paciente en necesidad de tal tratamiento potencialmente puede ayudar a aumentar los niveles de *trans*-UCA en la piel, que se cree que restaura el pH deseado y la función de barrera a fin de evitar y/o tratar los trastornos de la piel. Los inventores han apreciado, además, que mediante la administración de histidina y/o el derivado de la misma en combinación con fototerapia, los niveles de *trans*- y *cis*-UCA pueden aumentar aún más, de manera que la prevención y/o el tratamiento se mejoran aún más. En otras palabras, se cree que las composiciones farmacéuticas, productos nutritivos y usos de la presente invención mejoran la respuesta a la fototerapia. Esto, a su vez, puede disminuir los tiempos de fototerapia, mejorar el cumplimiento del paciente y reducir los costes de tratamiento.

La histidina y/o un derivado de la misma se pueden proporcionar para los usos descritos anteriormente en cualquier forma adecuada, incluyendo, por ejemplo, en una forma para la administración de forma individual y/o formularse como una composición farmacéutica o producto nutritivo (o nutracéutico). Por tanto, además se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto y/o para la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la piel, (tales como enfermedades inflamatorias de la piel como se trata en el presente documento y, en particular, dermatitis atópica), en forma de una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica como se ha descrito en el presente documento). Se proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende histidina y/o un derivado de la misma (por ejemplo, una composición farmacéutica como se describe en el presente documento) para cualquier uso, como se describe en el presente documento.

Adicionalmente se proporciona histidina y/o un derivado de la misma para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto y/o para la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la piel, (tales como enfermedades inflamatorias de la piel como se trata en el presente documento y, en particular, dermatitis atópica), en forma de un producto nutritivo (por ejemplo, un producto nutritivo (o nutracéutico) como se ha descrito en el presente documento). Se proporciona adicionalmente un producto nutritivo que comprende histidina y/o un derivado de la misma (por ejemplo, un producto nutritivo (o nutracéutico) como se describe en el presente documento) para cualquier uso, como se describe en el presente documento.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por composición farmacéutica se entiende una composición que incluye un principio activo que es adecuado para la administración a un sujeto con el fin de tratar y/o prevenir un trastorno o afección médica. Un principio activo es un agente que es eficaz frente a un trastorno, de forma que cuando se administra a un sujeto que padece el trastorno, da lugar a la reducción, remisión o regresión del trastorno. En otras palabras, el principio activo es eficaz para tratar un trastorno mediante reducción, remisión o regresión del trastorno. Normalmente, un principio activo también es eficaz en la prevención de un trastorno tras la administración a un sujeto, es decir, con el fin de prevenir y/o retrasar la aparición de la enfermedad.

La composición farmacéutica de la invención comprende histidina y/o un derivado de la misma como principio activo (es decir, de forma tal que cuando la histidina y/o el derivado de la misma se administra a un sujeto que sufre un trastorno, por ejemplo como se describe en el presente documento, produce la prevención, reducción, remisión y/o la regresión del trastorno). En particular, se proporciona una composición farmacéutica en la que la histidina y/o el derivado de la misma es el único principio activo. Por lo tanto, se proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la histidina y/o el derivado de la misma es el único principio activo en la composición farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Inesperadamente, los inventores han proporcionado una composición farmacéutica que puede utilizarse para administrar en la piel una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma. No habría sido evidente para un experto en la materia cómo proporcionar una composición farmacéutica de este tipo. El experto en la materia podría haber esperado que la administración oral de un principio activo de este tipo aumentara los niveles de histidina en la circulación sanguínea, pero no habría esperado que esto diera lugar a niveles suficientes en la piel para tratar los trastornos de la piel como se describe en el presente documento. Del mismo modo, habría sido inesperado para el experto en la materia que la administración de histidina y/o un derivado de la misma habría permitido que el principio activo atravesara la barrera de la piel intacta de modo que estuviera presente a niveles suficientes para mantener y/o mejorar la función de barrera de la piel y tratar los trastornos de la piel. Adicionalmente, el experto en la materia no habría esperado que la administración de histidina y/o un derivado de la misma (por ejemplo, por vía oral o tópica) proporcionara un mecanismo de control de la homeostasis de la piel (por ejemplo, el pH) a fin de mantenerla dentro del intervalo fisiológico estrecho en el que se optimiza la función de barrera y la reparación.

Adicionalmente, habría sido contrario a la intuición incluir histidina y/o un derivado de la misma en una composición farmacéutica destinada para su uso en la prevención o tratamiento de un trastorno de la piel, tal como dermatitis atópica. El experto en la materia habría esperado que la histidina y/o el derivado de la misma potencialmente produjera o agravara una reacción alérgica porque habría entendido que la histidina se puede degradar en histamina, que se cree que es un importante mediador de las respuestas alérgicas y exacerbara el prurito asociado con muchos trastornos de la piel, tal como dermatitis atópica (véase Stander S y Steinhoff M., Exp Dermatol. 2002; 11: 12-24.)

Adicionalmente, dado que la histidina es un aminoácido hidrófobo, no se habría esperado que la administración de la histidina a la piel previniera la pérdida de agua transepidérmica. Es más, habría sido sorprendente para el experto que la histidina y/o un derivado de la misma hubiera actuado de forma individual como principio activo en la prevención o el tratamiento de trastornos de la piel. Como se ha tratado anteriormente, los productos conocidos, tal como el producto alimenticio para animales de compañía divulgados en el documento US 2006/0204552 que incluyen histidina comprenden la histidina en combinación con otros principios activos.

Cualquier diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado se puede incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención, en las que los diluyentes o vehículos serían bien conocidos por los expertos en la materia. Los diluyentes o vehículos concretos seleccionados dependen de varios factores, incluyendo la dosificación del principio activo, el modo de administración de la composición y la estabilidad del principio activo. El diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable deben seleccionarse con el fin de suministrar una cantidad suficiente del principio activo a la piel.

Entre los vehículos adecuados se incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y varios disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno, miristato de isopropilo o agua. De un modo similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la materia, tal como monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol, solo o mezclado con una cera.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para administración por cualquier vía conveniente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para administración oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para administración tópica (por ejemplo, en forma de cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones, o mediante administración transdérmica), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica está formulada para administración oral. Tal composición farmacéutica formulada para administración oral puede incluir histidina y/o el derivado de la misma como el único principio activo en la composición farmacéutica, como se ha tratado anteriormente.

Se apreciará que la vía de administración preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza del trastorno que se va a tratar y el principio activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en una forma farmacéutica sólida, tal como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Las formas farmacéuticas sólidas pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el principio activo. En los comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que tiene las necesarias propiedades de compresión en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio de iones.

Cuando sea adecuado se pueden preparar formas farmacéuticas sólidas con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de manera que proporcionen una liberación controlada del principio activo, tal como liberación sostenida o prolongada o aplicación en bolo de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la materia.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar, como alternativa, en forma líquida. Un vehículo líquido puede estar en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El principio activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua (opcionalmente aromatizada), un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos para administración oral incluyen agua (que parcialmente contiene aditivos como se ha indicado anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos por ejemplo glicoles) y sus derivados y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de cacahuete fraccionados).

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse en forma de formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad definida del principio activo. Tales formas farmacéuticas unitarias pueden seleccionarse de modo que se alcance un nivel deseado de actividad biológica.

En un aspecto, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para administración oral, por ejemplo como una unidad discreta en forma de un comprimido o cápsula, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo y un vehículo o diluyente adecuado farmacéuticamente aceptable.

La histidina y/o el derivado de la misma se pueden formular como un polvo, gránulo o semisólido para su incorporación en cápsulas. Para la presentación en forma de un semisólido, la histidina y/o el derivado de la misma puede disolverse o suspenderse en un líquido viscoso o vehículo semisólido, tal como un polietilenglicol, o un vehículo líquido tal como un glicol (por ejemplo, propilenglicol o glicerol) o un aceite vegetal o de pescado (por ejemplo, un aceite seleccionado de aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de onagra, aceite de soja, aceite de hígado de bacalao, aceite de arenque, etc). A continuación, esto puede cargarse en cápsulas de tipo de gelatina dura o de gelatina blanda, o hechas de equivalentes de gelatina duras o blandas, prefiriéndose las cápsulas equivalentes de gelatina o gelatina blanda para las cargas viscosas líquidas o semisólidas.

La histidina y/o el derivado de la misma se pueden formular como un polvo para disolver o suspender en un vehículo líquido adecuado.

Las formas en polvo de la histidina y/o el derivado de la misma se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo secado por congelación o secado por pulverización, y normalmente están disponibles en fuentes comercialmente, por ejemplo sintetizadas de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación (BPF) deseadas.

Las formas en polvo de la histidina y/o el derivado de la misma se pueden incorporar en cápsulas o dispositivos de liberación lenta que pueden ingerirse y son capaces de liberar la histidina y/o el derivado de la misma en los intestinos durante un período de tiempo prolongado.

La histidina y/o el derivado de la misma también pueden estar microencapsuladas. Por ejemplo la encapsulación puede realizarse mediante la formación de cápsulas de gel de calcio-alginato. Se pueden usar kappa-carragenano,

goma gellan, gelatina y almidón como excipientes para microencapsulación.

El principio activo está presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad del principio activo (por ejemplo, como está contenido en la composición farmacéutica como se describe en el presente documento) que, cuando se administra a un sujeto que padece un trastorno contra el cual el principio activo es eficaz, provoca la prevención, reducción, remisión y/o la regresión del trastorno.

La cantidad terapéuticamente eficaz de principio activo que se combina con el diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una forma farmacéutica única variará, necesariamente, en función de la naturaleza y la gravedad del trastorno (tal como un trastorno de la piel) tratado, el paciente concreto tratado y la vía de administración concreta, de acuerdo con principios de la medicina bien conocidos. Por ejemplo, una composición formulada para administración oral a un ser humano contendrá generalmente de aproximadamente 0,5 mg a 7 g, tal como de aproximadamente 0,1 g a 7 g de principio activo (más adecuadamente de 1 g a 7 g, por ejemplo de 2,5 g a 5 g), que puede combinarse con una cantidad apropiada y conveniente de diluyente/vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

Típicamente, las formas farmacéuticas unitarias para administración oral, tales como comprimidos y cápsulas, contendrán de aproximadamente 0,5 mg a 1 g (por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a 0,5 g) de la histidina y/o un derivado de la misma como principio activo. Por ejemplo, las formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos y cápsulas, para administración oral pueden contener de aproximadamente 0,2 g a 1 g (por ejemplo, de aproximadamente 0,2 g a 0,5 g) de la histidina y/o un derivado de la misma como principio activo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando diluyentes o vehículos farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la materia.

La composición farmacéutica de la invención puede proporcionarse para cualquiera de los usos como se describe en el presente documento, por ejemplo para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto como se trata en el presente documento. La composición farmacéutica de la invención puede proporcionarse para la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel (tal como una enfermedad inflamatoria de la piel, especialmente dermatitis atópica) en un sujeto como se trata en el presente documento.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un uso de la composición farmacéutica en la prevención o tratamiento de dermatitis atópica o la dermatitis de contacto y, de este modo, en el mantenimiento y/o mejora de la función barrera de la piel de un sujeto, en el que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de un trastorno de la piel en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo, y en la que la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona de uno o más de dermatitis atópica, psoriasis, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatosis y trastornos de la piel seca (particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatosis y trastornos de la piel seca, más particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, fotodermatosis y trastornos de la piel seca, especialmente dermatitis atópica). También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria de la piel (en particular, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel) en un sujeto, en el que la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona de uno o más de dermatitis atópica, psoriasis, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatosis y trastornos de la piel seca (particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, eczema, fotodermatosis y trastornos de la piel seca,

más particularmente seleccionados de uno o más de dermatitis atópica, acné, ictiosis, dermatitis de contacto, fotodermatitis y trastornos de la piel seca, especialmente dermatitis atópica).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de la dermatitis atópica en un sujeto, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de histidina y/o un derivado de la misma como principio activo. También se proporciona el uso de histidina y/o un derivado de la misma en la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención y/o tratamiento de la dermatitis atópica en un sujeto.

La cantidad del principio activo requerida por un sujeto, por ejemplo, como una dosis diaria, se determina por la actividad biológica y la biodisponibilidad que, a su vez, dependen de la formulación, el modo de administración, las propiedades fisicoquímicas del principio activo y si el principio activo se está usando como monoterapia o en una terapia combinada. Generalmente, una dosis diaria para un adulto humano debería estar entre 0,1 g y 100 g del principio activo (sin embargo, formulada), más preferentemente entre 1 g y 30 g (por ejemplo, aproximadamente 5 g, 10 g, o 15 g en caso necesario).

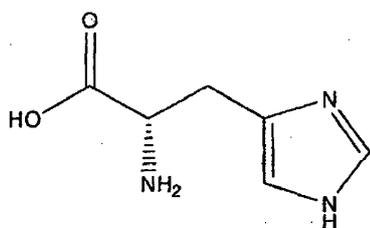
La frecuencia de administración también se verá influida por los factores mencionados anteriormente y, particularmente, la semivida del principio activo en el sujeto que se está tratando. Por ejemplo, la semivida se verá influenciada por el estado de salud del sujeto, la movilidad del intestino y otros factores.

Las dosis diarias se pueden administrar como una sola administración (por ejemplo, como un comprimido, una cápsula o una suspensión líquida o como un producto nutritivo diarios para consumo oral). Como alternativa se pueden administrar las dosis dos o más veces durante un día.

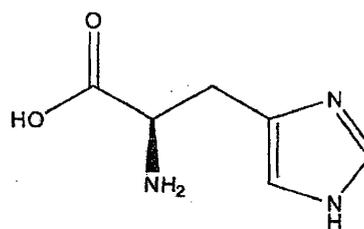
La composición farmacéutica de la invención se puede aplicar como una terapia única o puede aplicarse en combinación con una terapia convencional, tal como tratamiento con esteroides (por ejemplo esteroides para administración tópica) y/o lípidos adecuados y/o con la fototerapia como se ha tratado anteriormente. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la invención se puede aplicar en combinación con fototerapia, tal como fototerapia de UVB de banda estrecha utilizada ampliamente para tratar la dermatitis del adulto moderada o grave y tratada anteriormente.

El "sujeto" al que se va a administrar el principio activo y/o la composición farmacéutica de la invención es un animal, mediante el cual se incluyen mamíferos y aves. En particular, el sujeto puede ser un animal de sangre caliente, tal como un animal doméstico o un ser humano, en particular un ser humano.

La histidina es un aminoácido que tiene el nombre químico de ácido 2-amino-3- (3H-imidazol-4-il)propanoico. La histidina en dos formas enantioméricas, L-histidina y D-histidina, como se muestra a continuación:



L-Histidina



D-Histidina

Las referencias en el presente documento al término genérico "histidina" incluyen cualquier mezcla escalémica o racémica de los enantiómeros (en la que una mezcla escalémica contiene los enantiómeros en cualquier proporción relativa y una mezcla racémica contiene los enantiómeros en la relación de 50:50), así como L histidina y/o D-histidina. Las referencias en el presente documento a enantiómeros individuales son específicas solo para ese enantiómero. Cuando se proporciona una mezcla escalémica, la mezcla comprende, preferentemente, más L-histidina que D-histidina, más preferentemente, la mezcla comprende principalmente L-histidina. Por ejemplo, la mezcla escalémica puede comprender al menos 60 %, más preferentemente al menos 75 %, incluso más preferentemente al menos 90 % en peso de L-histidina. Las referencias en el presente documento al término genérico "histidina" también incluyen todas las formas tautoméricas. Preferentemente, la histidina es L-histidina y/o un derivado de la misma. La L-histidina se produce de forma natural y es fácilmente obtenible de fuentes naturales.

La histidina se puede sintetizar a partir de materiales de partida adecuados usando procedimientos estándar de la química orgánica o se puede aislar a partir de fuentes naturales usando procedimientos bien conocidos. La síntesis o aislamiento de enantiómeros concretos de histidina puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en la materia, por ejemplo mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente

activos o mediante resolución de una forma racémica, por ejemplo, mediante técnicas adecuadas bien conocidas.

La L-histidina se puede aislar, por ejemplo, a partir de cualquier fuente adecuada, tal como a partir de carne, aves de corral, productos lácteos, pescados, arroz, trigo y centeno.

L-histidina se puede proporcionar como un sólido o semisólido, preferentemente como un polvo.

5 En la presente invención se puede usar cualquier derivado adecuado de la histidina a condición de que el derivado sea adecuado para la inclusión en una composición farmacéutica y proporciona el efecto farmacológico deseado como se trata en el presente documento. Se pueden usar combinaciones de histidina y derivados adecuados de la misma. Los derivados de histidina se pueden sintetizar a partir de materiales de partida adecuados usando procedimientos estándar de la química orgánica o se puede aislar a partir de fuentes naturales usando procedimientos bien conocidos.

10 También se divulgan derivados adecuados de histidina que pueden estar compuestos predominantemente por un núcleo de histidina con modificaciones menores de los grupos funcionales del núcleo de histidina. Por ejemplo, en el presente documento, las referencias a los derivados de histidina incluyen compuestos derivados de histidina (es decir, que tienen un núcleo de histidina) en el que el grupo de ácido carboxílico o amino del núcleo de se deriva para incluir un sustituyente o grupo funcional alternativo. Por ejemplo, los derivados adecuados en los que el grupo hidroxilo del grupo de ácido carboxílico deriva pueden incluir un éster (tal como un éster formado mediante la reacción del ácido carboxílico y un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol o butanol). Los derivados adecuados en los que el grupo amino se deriva pueden incluir una dialquilamina o trialkuilamina (tal como una dialquilamina o trialkuilamina formada mediante la reacción del grupo amino y haluro de alquilo).

20 También se divulgan más derivados adecuados de histidina, que incluyen péptidos de histidina, tales como péptidos que incluyen 2 o más unidades de histidina, por ejemplo de 2 a 20 unidades de histidina, en particular de 2 a 10 unidades de histidina o de 7 a 10 unidades de histidina, o, por ejemplo, 20 o más unidades de histidina. Los derivados de este tipo concretos pueden ser dipéptidos y tripéptidos de histidina.

25 También se divulgan más derivados adecuados de histidina que incluyen péptidos de histidina y uno o más aminoácidos adicionales, tales como péptidos que incluyen 2 o más unidades de histidina /aminoácidos adicionales, por ejemplo de 2 a 20 unidades de histidina/aminoácidos adicionales, particularmente de 2 a 10 unidades de histidina/aminoácidos adicionales o de 7 a 10 unidades de histidina/aminoácidos adicionales, o, por ejemplo, de 20 o más unidades de histidina/aminoácidos adicionales. Los derivados de este tipo concretos pueden ser dipéptidos y tripéptidos, tales como un dipéptido de histidina y beta-alanina (también conocida como carnosina).

30 También se divulgan derivados adecuados adicionales que pueden incluir, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de histidina y los compuestos o polipéptidos funcionalizados como se ha tratado anteriormente. Por el término profármaco se entiende un compuesto que se descompone en un sujeto, por ejemplo en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, para liberar la histidina y/o el derivado de la misma. Los ejemplos de profármacos pueden incluir derivados de éster escindibles *in vivo*, tales como los divulgados anteriormente. Las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables adecuados se basan en un juicio médico razonable para ser adecuados para administración a un sujeto, por ejemplo un animal de sangre caliente tal como un ser humano, sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico.

40 En todos los aspectos de la presente invención como se describe en el presente documento, cualquier derivado de histidina se selecciona, preferentemente, de uno o más de un péptido de histidina (en particular dipéptidos y tripéptidos de histidina), un péptido de histidina y uno o más aminoácidos adicionales (en particular dipéptidos y tripéptidos, por ejemplo carnosina), y una sal farmacéuticamente aceptable de histidina. Más preferentemente, cualquier derivado de histidina se selecciona de uno o más de un dipéptido o tripéptido de histidina, un dipéptido o tripéptido de histidina y uno o más aminoácidos adicionales (por ejemplo, carnosina) y sal farmacéuticamente aceptable de histidina. Incluso más preferentemente, cualquier derivado de histidina es una sal farmacéuticamente aceptable de histidina.

50 Lo más preferentemente, en todos los aspectos de la presente invención como se describe en el presente documento, el principio activo es histidina, más preferentemente L-histidina. En otras palabras, la presente invención proporciona, preferentemente, histidina (más preferentemente L-histidina) para su uso en el mantenimiento y/o mejora de la función de barrera de la piel de un sujeto y para la prevención de un trastorno de la piel, por ejemplo, dermatitis atópica, como se describe en el presente documento, así como composiciones farmacéuticas que comprenden histidina (más preferentemente, L-histidina) como se describe en el presente documento.

A continuación se ilustrará la invención mediante los ejemplos no limitantes siguientes.

55

**Ejemplo de referencia 1**

Una pomada típica para administración tópica puede contener:

<b>Ingrediente</b>	<b>% p/p</b>
L-histidina	1,0
BP para pomada para emulsión (parafina blanca blanda, parafina líquida, mezcla de cera para emulsión)	30,0
Miristato de isopropilo	5,0
Hidroxietilcelulosa	0,2
Glicerol	1,0
Fenoxietanol	1,0
Agua purificada	61,8

**Ejemplo de referencia 2**

5 Una pomada típica para administración tópica puede contener:

<b>Ingrediente</b>	<b>% p/p</b>
L-histidina	2,0
BP para pomada para emulsión (parafina blanca blanda, parafina líquida, mezcla de cera para emulsión)	30,0
Miristato de isopropilo	5,0
Hidroxietilcelulosa	0,2
Glicerol	1,0
Fenoxietanol	1,0
Agua purificada	60,8

**Ejemplo 3**

Una pomada típica para administración tópica puede contener:

<b>Ingrediente</b>	<b>% p/p</b>
L-histidina	1,0
Hidroxietilcelulosa	2,0
Propilenglicol	20,0
Fenoxietanol	1,0
Agua purificada	76,0

10 **Ejemplo 4**

Una pomada típica para administración tópica puede contener:

L-histidina	2,5 g
Polietilenglicol 1500	5,0 g
Polietilenglicol 4000	15,0 g

(continuación)

Polietilenglicol añadir 100,0 g

**Ejemplo 5**

5 Un comprimido típico, que puede prepararse por técnicas convencionales de formación de comprimidos (por ejemplo, por compresión), puede contener:

Núcleo:

L-histidina	de 200 a 500 mg
Lactosa conforme a la Farmacopea Europea	67,8 mg
Celulosa microcristalina (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Estearato de magnesio conforme a la Farmacopea Europea	c.s.
Recubrimiento:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	aproximadamente 9 mg
Mywacett 9-40 T**	aproximadamente 0,9 mg

---

\* Polacrilina de potasio NF, comprimido disgregante, Rohm y Haas

\*\* Monoglicérido acilado usado como plastificante para recubrimiento pelicular

---

**Ejemplo 6**

Se preparó un producto nutritivo en forma de una formulación en polvo fluido (que contiene 5,0 g de L-histidina) que es adecuado para el envasado en un sobre. La mezcla en polvo se puede diluir al gusto y beber cuando lo requiera un sujeto que sufre un trastorno de la piel.

10 La formulación en polvo se preparó mezclando 5,0 g de L-histidina en polvo y 0,2 g de una mezcla secada por pulverización estándar de aromatizante.

**Ejemplo 7**

Se preparó un producto nutritivo en forma de una formulación en polvo fluido (que contiene 3,0 g de L-histidina) que es adecuado para el envasado en un sobre. La mezcla en polvo se puede diluir al gusto y beber cuando lo requiera un sujeto que sufre un trastorno de la piel.

15

La formulación en polvo se preparó mezclando 3,0 g de L-histidina secada por pulverización con 0,5 g de ácido cítrico en polvo, 26,3 g de azúcar granulada y 0,2 g de una mezcla estándar secada por pulverización de aromatizante.

**Ejemplo 8**

20 Un producto nutritivo en forma de una bebida de naranja (que contiene 3,0 g de L-histidina) se preparó del siguiente modo:

(a) Se disolvieron 3,5 g de L-histidina secada por congelación (polvo) en 100 ml de zumo de naranja (o, como alternativa, con concentrado de zumo de naranja y agua); o

25 (b) Se disolvieron 2,5 g de L-histidina secada por congelación (polvo) en 100 ml de zumo de naranja (o, como alternativa, con concentrado de zumo de naranja y agua).

Las preparaciones de bebida de naranja (a o b) las puede consumir un sujeto inmediatamente, se pueden refrigerar para su consumo posterior o se pueden sellar una botella o cartón para una vida útil más larga. Se apreciará que el zumo de naranja puede sustituirse fácilmente sustituido por una alternativa agradable al paladar.

**Ejemplo 9**

30 Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se llevó a cabo de la siguiente manera:

Se reclutó a pacientes adultos (es decir, mayores de 18 años de edad) con dermatitis atópica moderada a grave

crónica para el estudio de pacientes y el diagnóstico de dermatitis atópica se confirmó utilizando los criterios de diagnóstico del grupo de trabajo del Reino Unido (véase, Williams y col., Br. J. Dermatol. 1994; 131:383-96). Los criterios de exclusión fueron: pacientes menores de 18 años, gestantes o en período de lactancia, con enfermedad hepática, exposición a radiación ultravioleta natural o artificial, inmunosupresión debido a una enfermedad o medicamento y hierbas medicinales chinas en los 3 meses anteriores al estudio. La gravedad de la enfermedad la cuantificó una enfermera de la investigación utilizando el sistema SCORAD bien establecida (véase Schmitt y col., European Dermato-Epidemiology Network, J. Allergy Clin. Immunol., 2007; 120:1389-98) y los pacientes realizaron la autoevaluación usando POEM (medida del eccema orientado por el paciente; véase, Charman y col., J. Arch. Dermatol. 2004; 140-1513-9). La función de barrera de la piel se evaluó mediante un Vapometer®, que cuantifica la pérdida de agua transepidérmica (PATE; véase Fluhr y col., Exp. Dermatol., 2006; 15:483-92).

Se aleatorizó a los pacientes de dermatitis atópica a cada uno de 2 grupos y después de un período de "lavado" de 2 semanas recibieron 4,0 g de polvo de L-histidina o 4,0 g de placebo, el edulcorante de alimentos natural, eritritol) en polvo diariamente durante 4 semanas. Se instruyó a los pacientes para disolver la L-histidina o el placebo en polvo en zumo de fruta. Ni el paciente ni el personal clínico estaba al tanto de la identidad de los tratamientos administrados.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

	4,0 g de L-histidina	4,0 g de placebo
n	4	3
SCORAD antes	32	34
SCORAD tras 4 semanas	25	34
<b>% de cambio de SCORAD tras 4 semanas</b>	<b>-22</b>	<b>0</b>
PATE antes	16	15
PATE tras 4 semanas	8	15
<b>% de cambio de PATE tras 4 semanas</b>	<b>-50</b>	<b>0</b>
POEM antes	20	20
POEM tras 4 semanas	15	19
<b>% de cambio de POEM tras 4 semanas</b>	<b>-25</b>	<b>-5</b>

Los resultados muestran que 4 semanas de 4,0 g de L-histidina al día redujeron la actividad de la enfermedad puntuada clínicamente (SCORAD) en un 22 %, la pérdida de agua transepidérmica (PATE) en un 50 % y la actividad de la enfermedad puntuada por el paciente en un 25 %. Por el contrario, no se observó ninguna reducción en la actividad de la enfermedad puntuada por el médico (SCORAD) ni en la pérdida de agua transepidérmica (PETE) y una reducción mínima (5 %) de la actividad de la enfermedad puntuada por el paciente en el grupo de placebo.

**Ejemplo de referencia 10**

Se preparó el gel siguiente, incluyendo 2 % p/p de L-histidina:

Ingrediente	% p/p
L-histidina	2,0
Hidroxietilcelulosa	1,8
Propilenglicol	20,0
Fenoxietanol	1,0
Agua purificada	75,2

Un sujeto masculino con dermatitis escamosa, eritematosa y pruriginosa (con picor) recibió una aplicación dos veces al día del gel (que contiene 2 % p/p de L-histidina) durante un período de 19 días.

Los resultados del tratamiento se muestran en las fotografías proporcionadas como las Figuras 2A, 2B, 2C y 2D (para la aplicación del gel los días 1, 6, 13 y 19).

Al comenzar la aplicación del gel, se produjo una dermatitis marcada que era escamosa, eritematosa y pruriginosa (rodeado por un círculo en la figura 2A). Después de 6 días de aplicación, la formación de escamas y el picor había desaparecido y solo quedaba un eritema residual (rodeado con un círculo en la figura 2B). El día 13 de la aplicación diaria de 2 % de gel de L-histidina quedaban muy pocos signos de las escamas o el eritema característicos de la dermatitis (véase la figura 2C) y el prurito había cesado. Después de 19 días de este tratamiento, todos los signos y síntomas en la piel de la dermatitis habían desaparecido por completo (véase la Figura 2D).

**Ejemplo 11**

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se lleva a cabo de la siguiente manera:

Se recluta a pacientes adultos (es decir, mayores de 18 años de edad) con dermatitis atópica moderada a grave crónica para el estudio de pacientes y el diagnóstico de dermatitis atópica se confirmó utilizando los criterios de diagnóstico del grupo de trabajo del Reino Unido (véase, Williams y col., Br. J. Dermatol. 1994; 131:383-96). Los criterios de exclusión son: pacientes menores de 18 años, gestantes o en período de lactancia, con enfermedad hepática, exposición a radiación ultravioleta natural o artificial, inmunosupresión debido a una enfermedad o medicamento y hierbas medicinales chinas en los 3 meses anteriores al estudio. La gravedad de la enfermedad la cuantifica una enfermera de la investigación utilizando el sistema SCORAD bien establecida (véase Schmitt y col., European Dermato-Epidemiology Network, J. Allergy Clin. Immunol., 2007; 120:1389-98) y los pacientes realizaron la autoevaluación usando POEM (medida del eccema orientado por el paciente; véase, Charman y col., J. Arch. Dermatol. 2004; 140-1513-9). La función de barrera de la piel se evalúa mediante un Vapometer®, que cuantifica la pérdida de agua transepidérmica (PATE; véase Fluhr y col., Exp. Dermatol., 2006; 15:483-92) y el pH de la piel se mide usando un medidor adecuado (véase Ehlers y col., Skin Res. Technol. 2001; 7:84-9). Se pide los pacientes que dejen de usar esteroides tópicos potentes durante el estudio y, en los grupos 4 y 5, que solo usen emolientes no absorbentes de UVB, tales como pomadas emulsionantes o cremas acuosas (véase Reynolds y col., Lancet 2001: 357:2012-6).

Se aleatoriza a los pacientes con dermatitis atópica a cada uno de 5 grupos y después de un período de "lavado" de 2 semanas se inicia de tratamiento tópico u oral como se muestra a continuación:

Grupo (lb)	SCORAD POEM Brazo PATE pH, UCA	Semanas 1-2 (lavado)	SCORAD POEM Brazo PATE pH, UCA	Semanas 3-6	SCORAD POEM Brazo PATE pH, UCA	Semanas 7-10	SCORAD POEM Brazo PATE pH, UCA	Semanas 11-14	SCORAD POEM Brazo PATE pH, UCA	Semanas 15-18	SCORAD POEM Brazo PATE pH, UCA
1 [12]	+ +	POEM	+ +	Placebo tópico en un brazo Fármaco activo tópico en el otro brazo	+ +	-	-	-	-	-	-
2 [8]	+ +	POEM	+ +	Placebo oral POEM	+ +	Placebo oral POEM	+ +	Fármaco activo oral POEM	+ +	Fármaco activo oral POEM	+ +
3 [8]	+ +	POEM	+ +	Placebo oral POEM	+ +	Fármaco activo oral POEM	+ +	Placebo oral POEM	+ +	Placebo oral POEM	+ +
4 [10]	+ +	POEM	+ +	Placebo oral POEM	+ +	Placebo oral UVB PRx POEM	+ +	Placebo oral UVB PRx POEM	+ +	Placebo oral UVB PRx POEM	+ +
5 [10]	+ +	POEM	+ +	Fármaco activo oral POEM	+ +	Fármaco activo oral UVB PRx POEM	+ +	Fármaco activo oral UVB PRx POEM	+ +	Fármaco activo oral UVB PRx POEM	+ +

Con el fin de determinar si los niveles en la piel de ácido *trans*-urocánico (*trans*-UCA) en la dermatitis atópica se correlacionan con la pérdida de función de las mutaciones del gen de la filagrina (FLG) en pacientes con dermatitis atópica, se miden los niveles iniciales de UCA en la piel de los pacientes reclutados con dermatitis atópica. Se extrae UCA de la piel de la parte inferior de la espalda utilizando un procedimiento no invasivo estándar (véase Jansen y col., Acta Derm. Venereol. 1991;71: 143-154 y McLoone y col., J. Invest. Dermatol. 2005; 124: 1071-4) y los niveles del isómero del UCA se evaluaron mediante HPLC (véase Gibbs y col., J. Rapid Communication, Photochem. Photobiol. 1993; 57: 584-590). Los niveles de isómeros del UCA se correlacionan con la gravedad de la enfermedad medida con POEM.

- 5 Con el fin de determinar si la histidina tópica tiene un efecto beneficioso sobre la función de barrera de la piel de los pacientes con dermatitis atópica, después del período de lavado de dos semanas, se suministra a los pacientes del grupo 1 formulaciones tópicas de placebo y L-histidina de calidad farmacéutica en envases marcados con "IZQUIERDA" o "DERECHA". Se aconseja a todos los sujetos que apliquen las formulaciones tópicas en lugar de sus emolientes normales, tanto en el antebrazo izquierdo como en el derecho (al azar) dos veces al día durante 4 semanas. Por cada semana del estudio se pide a los sujetos que rellenen un formulario POEM. Las mediciones comparativas de los niveles de UCA en la piel, el pH y la PATE en los brazos tratados con placebo frente a los tratados con fármaco activo se utilizan para determinar los efectos beneficiosos de la histidina tópica sobre la función de barrera de la piel.
- 10 Con el fin de determinar si la histidina oral tiene un efecto beneficioso en pacientes con dermatitis atópica, después de un período de lavado de dos semanas, a los pacientes aleatorizados a los grupos 2 y 3 se suministran cápsulas idénticas que contenían 500 mg de L-histidina de calidad farmacéutica o placebo. Se aconseja a los sujetos que tomen 4 g de L-histidina o de placebo diariamente (ya sea en cápsulas, comprimidos o en polvo). Después de 8 semanas, se procede a cruzar el tratamiento oral, de modo que los pacientes que estaba tomando placebo comienzan a tomar fármaco activo y *al contrario*. Cada cuatro semanas se llevan a cabo mediciones comparativas de SCORAD, los niveles de UCA de la piel, el pH y la PETE entre los grupos 2 y 3 para determinar los efectos beneficiosos de la L-histidina oral sobre la gravedad de la enfermedad y la función de barrera de la piel. Adicionalmente, por cada semana, se pide a los sujetos del estudio que rellenen un formulario POEM como una medida más general de la gravedad de la enfermedad.
- 15
- 20 Con el fin de determinar si la histidina por vía oral aumenta la eficacia de la fototerapia, después del período de lavado de dos semanas, se suministra a los pacientes de los grupos 4 y 5 cápsulas idénticas que contienen 500 mg de L-histidina de calidad farmacéutica o placebo. Se aconseja a todos los sujetos que tomen 4 g de L-histidina o placebo al día. A continuación, se inicia un ciclo estándar de fototerapia TL-01 en el Centro de Dermatología de Manchester. Cada mediciones cuatro semanas se realizan mediciones comparativas de SCORAD, los niveles de UCA en la piel, el pH y la PATE entre los grupos 4 y 5 para determinar los efectos beneficiosos de la L-histidina oral sobre la respuesta de la dermatitis atópica a la fototerapia y también se registra cualquier efecto combinado de la L-histidina y la fototerapia sobre la función de barrera de la piel. Adicionalmente, por cada semana, se pide a los sujetos del estudio que rellenen un formulario POEM como una medida más general de la gravedad de la enfermedad.
- 25
- 30

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica oral para prevenir o tratar la dermatitis atópica o la dermatitis de contacto y, de ese modo, mantener y mejorar la función de barrera de la piel;
- 5 en el que la L-histidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición como el único principio activo en forma de polvo y en una cantidad terapéuticamente eficaz de 2,5 a 5 g.
2. Uso de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica oral para prevenir o tratar la dermatitis atópica o la dermatitis de contacto y, de ese modo, mantener y mejorar la función de barrera de la piel de acuerdo con la reivindicación 1;
- 10 en el que la L-histidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición como el único principio activo en forma de polvo y en una cantidad terapéuticamente eficaz de 2,5 a 4,0 g.
3. Uso de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición se administra diariamente.
4. Uso de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición se administra diariamente como una sola administración.
- 15 5. Uso de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición se administra dos o más veces al día.
6. Uso de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición es para su uso en combinación con fototerapia.
- 20 7. Una composición farmacéutica oral para su uso en la prevención o el tratamiento de la dermatitis atópica o la dermatitis de contacto en seres humanos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como único principio activo en una cantidad de 2,5 a 5 gramos.
- 25 8. Una composición farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la composición comprende L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 4 gramos.

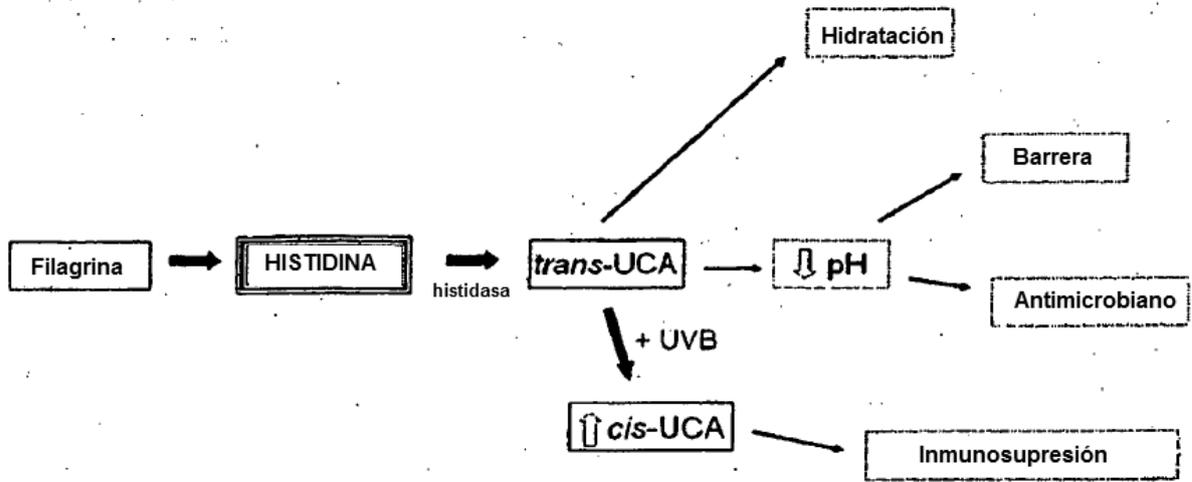
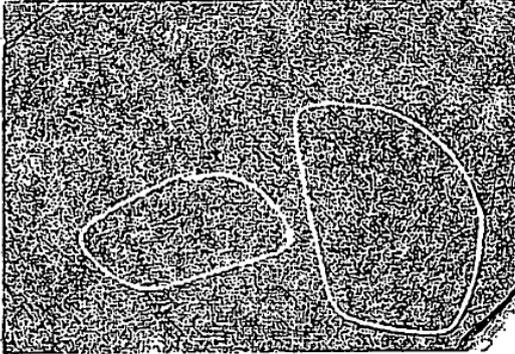


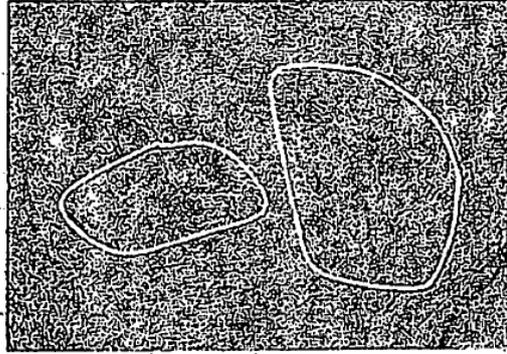
Figura 1

**Día 1**



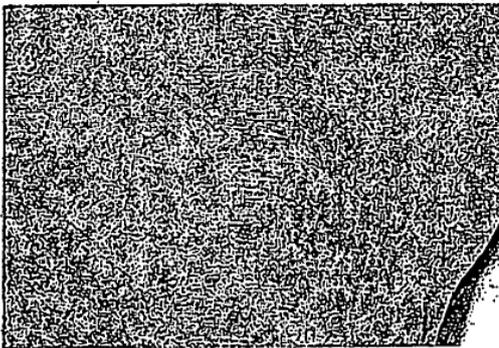
**Figura 2A**

**Día 6**



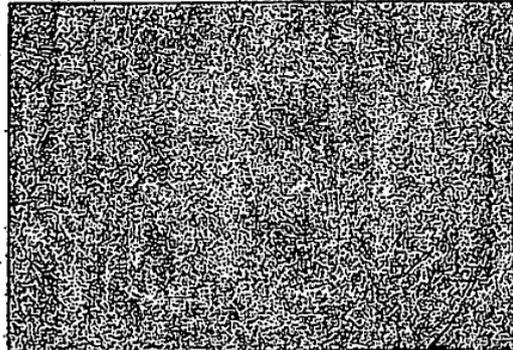
**Figura 2B**

**Día 13**



**Figura 2C**

**Día 19**



**Figura 2D**