

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 944**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2014 PCT/KR2014/001819**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15030328**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2014 E 14841209 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2910247**

54 Título: **Composiciones para prevenir o tratar trastornos alérgicos de la piel, que contienen agentes GPCR19 como principios activos**

30 Prioridad:

26.08.2013 KR 20130100813

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

21.08.2018

73 Titular/es:

**SHAPERON INC. (100.0%)
802, 7, Beobwon-ro 8-gil, Songpa-gu
Seoul, KR**

72 Inventor/es:

**SEONG, SEUNG YONG y
KIM, YOUN HEE**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 678 944 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

Composiciones para prevenir o tratar trastornos alérgicos de la piel, que contienen agentes GPCR19 como principios activos

5

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un agonista del Receptor 19 acoplado a proteína G (GPCR19), específicamente taurodesoxicolato de sodio (HY2191) y su derivado, como principio activo, para prevenir o tratar enfermedades alérgicas de la piel. La presente invención trata de una preparación oral y una preparación para inyección que contiene el agonista de GPCR19, específicamente taurodesoxicolato de sodio (HY2191) y su derivado, como principio activo, para prevenir o tratar enfermedades alérgicas de la piel. La presente invención también trata de una preparación externa y una composición cosmética que contiene el agonista de GPCR19, específicamente taurodesoxicolato de sodio (HY2191) y su derivado, como principio activo para prevenir y mejorar enfermedades alérgicas de la piel.

ANTECEDENTES EN LA TÉCNICA

[0002] La predisposición a desarrollar dermatitis, asma o fiebre del heno en respuesta a alimentos específicos y exposición respiratoria a una sustancia específica fue descrita por primera vez como "atopía" por Coca en 1925. Las enfermedades atópicas incluyen asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica, etc. La incidencia de la dermatitis atópica ha aumentado rápidamente en todo el mundo debido al aumento de los contaminantes ambientales. La prevalencia de la enfermedad atópica llega al 20 % de las personas normales en todo el mundo. La calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica es muy baja, ya que sus vidas cotidianas están limitadas y afectadas por los síntomas. La carga financiera de la sociedad para la prevención y el tratamiento de la dermatitis atópica también ha aumentado drásticamente. En consecuencia, se requiere con urgencia el desarrollo de medicinas eficaces para manejar o tratar enfermedades atópicas.

[0003] La dermatitis atópica es una enfermedad crónica y recurrente de la piel con prurito grave, que comienza principalmente en la infancia o en la niñez temprana. Es una de las enfermedades de la piel más comunes asociadas con una historia familiar. Los síntomas comienzan en la infancia o la niñez, particularmente a los 2 meses de edad. Aproximadamente el 50 % de los casos de dermatitis atópica total afectan a niños menores de 2 años y la mayoría de los casos afectan a niños menores de 5 años. Es muy raro que la dermatitis atópica se desarrolle en la etapa adulta sin una historia de la infancia. En algunos casos, los síntomas pueden aliviarse o desaparecer a medida que los pacientes crecen. Más del 50 % de los niños con dermatitis atópica muestran mejora de los síntomas después de los 2 años.

[0004] La dermatitis atópica se caracteriza por la morfología y distribución de la lesión cutánea y se acompaña de prurito (picazón), xerodermia y eczema característico. La dermatitis atópica comienza con eczema en la cara, los brazos y las piernas en la primera infancia, pero a medida que los niños crecen, la dermatitis atópica se observa como eczema en el lado opuesto de los codos y detrás de las rodillas. El progreso de la liquenificación (engrosamiento del pliegue de la piel) en pacientes adultos y el eccema a menudo se produce en la cara, el pecho y el cuello, además de las piernas y los brazos, que es comparable con los bebés y niños pequeños.

[0005] La enfermedad atópica de la piel generalmente acompaña a otras reacciones alérgicas. La dermatitis atópica no es solo una enfermedad de la piel sino también una señal de marcha alérgica, como el asma o rinitis alérgica. El inicio y la patogénesis de la dermatitis atópica, sin embargo, aún no se ha definido bien. Por esta razón, todavía no se ha desarrollado un medicamento que pueda curar por completo la dermatitis atópica.

[0006] En la actualidad, se han usado antihistamínicos, esteroides o inmunomoduladores para tratar la dermatitis atópica. Sin embargo, cuando la dosis del medicamento se reduce o se interrumpe la administración, generalmente los síntomas reaparecen. Además, una administración a largo plazo puede provocar efectos secundarios sistémicos tales como hipoadrenocorticismo, diabetes, úlcera péptica, hirsutismo, alopecia, pigmentación y cataratas (especialmente en lactantes). Las pomadas con esteroides con frecuencia producen efectos secundarios graves como atrofia de la piel, enrojecimiento facial causado por capilares prominentes y foliculitis, etc. La crema de Elidel (pimecrolimus) y la pomada de Protopic (tacrolimus, FK506) fueron desarrolladas para reemplazar las pomadas con esteroides. Dado que estos medicamentos no muestran los efectos secundarios que se manifiestan con las pomadas con esteroides, aunque se hayan aplicado durante mucho tiempo, el mercado de estos medicamentos ha crecido rápidamente, contabilizando el 30 % del mercado de la dermatitis atópica. Sin

embargo, se sugirió que el inhibidor de la calcineurina podría causar cáncer. Por esta razón, solo se permite una baja dosis de inhibidor de calcineurina para pacientes menores de 16 años. La administración de inhibidores de la calcineurina no está permitida para bebés menores de 2 años. Debido a la carcinogénesis de los medicamentos, el tamaño del mercado ha disminuido drásticamente.

5

[0007] Los antihistamínicos pueden usarse para controlar el prurito. En algunos casos también se han utilizado un tratamiento ultravioleta y un tratamiento con interferón. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los síntomas se alivian solo durante un corto periodo y se repiten cuando se interrumpe la administración. Por lo tanto, la atopía se considera actualmente una enfermedad incurable. Es por eso por lo que existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos medicamentos para tratar y prevenir la atopía con una mejor eficacia y menos efectos secundarios que los medicamentos actuales.

10

[0008] Los inventores de la presente invención han descubierto que una composición que contiene un agonista de GPCR19, específicamente taurodesoxicolato de sodio (HY2191) y sus derivados, es considerablemente eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica. La presente invención sugiere que el compuesto farmacéutico que contiene el agonista de GPCR19 es útil para prevenir, tratar y mejorar la dermatitis atópica. Hasta ahora, no se ha proporcionado ni un solo ejemplo para la aplicación de la composición que contiene taurodesoxicolato de sodio (HY2191) y sus derivados para mejorar, prevenir y tratar la dermatitis atópica. Además, tampoco se ha informado de su efectividad en la atopía.

15
20

RESUMEN DE LA INVENCION

Problema técnico

25

[0009] El objetivo de la presente invención es proporcionar un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) en una cantidad antialérgica eficaz para su uso como medicamento en el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades alérgicas de la piel, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio. Un segundo objetivo de la presente invención es proporcionar una composición cosmética o dermatológica para su uso en el alivio de enfermedades alérgicas de la piel que comprende una cantidad eficaz de un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19), donde el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.

30

Solución al problema

35

[0010] Con el fin de lograr los objetivos descritos anteriormente, la presente invención proporciona un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) en una cantidad antialérgica eficaz para su uso como medicamento en el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades alérgicas de la piel, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio. Una composición farmacéutica que comprende el agonista (GPCR19) se puede fabricar en forma de preparación externa, preparación para inyección y preparación oral, y se puede añadir a la misma un aditivo farmacéuticamente aceptable.

40

Efectos ventajosos de la invención

45

[0011] Según la presente invención, la composición que contiene un agonista de GPCR19, específicamente taurodesoxicolato de sodio (HY2191), muestra una eficacia excelente en el tratamiento y mejora de la dermatitis alérgica mejor que las pomadas con esteroides o pomadas inmunosupresoras que se usan actualmente en el mercado. Además, de acuerdo con la presente invención, la composición que contiene un agonista de GPCR19, concretamente taurodesoxicolato de sodio (HY2191), no muestra los efectos secundarios deletéreos que se observan frecuentemente en pacientes que son tratados con los medicamentos previos para enfermedades atópicas, tales como esteroides o derivados de FK506. Además, la composición para su uso en el alivio de enfermedades alérgicas de la piel presentada por la presente invención reduce drásticamente la cantidad de IgE en suero, un biomarcador principal de dermatitis alérgica. La composición presentada por la presente invención inhibe la función de los linfocitos T de tipo 2 y acelera la función de los linfocitos T de tipo 1 para los desequilibrios que se observan con frecuencia en pacientes con atopía. Por lo tanto, dicha composición presentada por la presente invención puede usarse como medicamento para su uso en el alivio de enfermedades alérgicas de la piel.

50
55

Breve descripción de los dibujos

[0012]

[Figura 1] La Figura 1 es una foto de la piel dorsal.

[Figura 2] La Figura 2 muestra puntuaciones clínicas de la piel dorsal.

[Figura 3] La Figura 3 muestra los niveles de IgE en suero.

5 [Figura 4] La Figura 4 muestra los niveles de citoquinas TH1/TH2 (IL-4, IFN-γ e IL-2) del suero.

[Figura 5] La Figura 5 muestra cambios en los espesores de la epidermis (B) y la dermis (C). Después de la tinción con H&E (A) de pieles dorsales del ratón.

[Figura 6] La Figura 6 muestra la infiltración de un mastocito (A) revelada por tinción con azul de toluidina, eosinófilos (B) teñidos con rojo congo y neutrófilos (C) teñidos con esterasa específica (cloroacetato de naftol AS-D).

10

Descripción de las formas de realización más preferidas

[0013] La presente invención se refiere a un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) en una cantidad antialérgica eficaz para su uso como medicamento en el tratamiento profiláctico o terapéutico de
15 enfermedades alérgicas de la piel, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.

[0014] Además, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica para su uso en el alivio de enfermedades alérgicas de la piel que comprende una cantidad eficaz de un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19), en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.
20

Descripción de las realizaciones

[0015] La presente invención se refiere a un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) en una cantidad antialérgica eficaz para su uso como medicamento en el tratamiento profiláctico o terapéutico de
25 enfermedades alérgicas de la piel, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.

[0016] El agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) es taurodesoxicolato de sodio.

[0017] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el agonista de GPCR19 reduce la
30 cantidad de IgE en suero.

[0018] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el agonista de GPCR19 reduce las citoquinas de TH2 en suero y aumenta las citoquinas de TH1 en suero.

35 [0019] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el agonista de GPCR19 reduce la cantidad de eosinófilos, neutrófilos y mastocitos en la dermis afectada por enfermedades alérgicas de la piel.

[0020] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el agonista de GPCR19 mejora síntomas clínicos tales como eritema, hemorragia, edema, excoriación, erosión, descamación y sequedad de pieles atópicas.
40

[0021] En otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, la composición que contiene un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) como principio activo puede proporcionarse como una preparación de pomada, una preparación oral o una preparación para inyección para prevenir o mejorar la dermatitis alérgica.
45

[0022] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, las enfermedades alérgicas de la piel que pueden elegirse del grupo consisten en dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y prurito.
50

[0023] Para ser más específico, la composición farmacéutica puede tener cualquiera de las formulaciones elegidas del grupo que consiste en comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, suspensiones, formulaciones internas, pomadas, jarabes, soluciones acuosas esterilizadas, solventes no acuosos, suspensiones, emulsiones, formulación liofilizada, supositorios y formulación de inyección.
55

[0024] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G se administra a una dosis de 0,001 mg a 100 g/día, de 0,01 mg a 10 g/día, o de 0,1 mg a 1 g/día a un animal de sangre caliente con un peso de 75 kg para la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas de la piel y, así, pueden prevenirse o tratarse las enfermedades alérgicas de la piel.

[0025] La dosis del agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G usado para la presente invención puede depender de varios factores tales como su eficacia, duración de la acción del principio activo, modo de administración, sexo, edad, peso y condiciones individuales de otras enfermedades acompañantes de los animales de sangre caliente. La ruta de administración y la dosis específicas las puede decidir un médico/veterinario responsable, dependiendo de las propiedades individuales del sujeto a administrar, es decir, edad, peso, gravedad de la enfermedad y condiciones físicas, etc.

[0026] La composición puede administrarse a través de una cierta ruta general siempre que pueda alcanzar un tejido diana. La composición para su uso de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía oral, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intranasal, intrapulmonar, intrarrectal, pero puede no estar limitada a las mismas. Además, la composición puede administrarse mediante un determinado dispositivo capaz de llevar el principio activo a una célula objetivo.

[0027] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, una preparación farmacéutica para su administración oral puede formularse de diversas maneras, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, píldoras, polvo, gránulos, cápsulas o ampollas. Las formulaciones se preparan mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mezclado, granulación, formación de comprimidos, disolución o liofilización típicos. Por ejemplo, la preparación farmacéutica para su administración oral se puede preparar mezclando un principio activo con un vehículo sólido, granulando la mezcla, añadiendo un aditivo apropiado si es necesario, y formulando la mezcla o los gránulos en comprimidos o comprimidos recubiertos de azúcar.

[0028] Vehículos adecuados son especialmente cargas, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o preparaciones de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico, y también aglutinantes, tales como pastas de almidón que usan, por ejemplo, maíz, trigo, arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto o metilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, si se desea disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente, también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una de sus sales, como el alginato de sodio.

[0029] Los aditivos son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o una de sus sales, tal como estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas están provistos de revestimientos adecuados que pueden ser resistentes a los jugos gástricos, y se utilizan, entre otros, soluciones concentradas de azúcar que pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o solución de azúcar enriquecida que contiene dióxido de titanio, soluciones de laca en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, o, para la producción de revestimientos que son resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

[0030] Otras preparaciones farmacéuticas para su administración oral son cápsulas que incluyen cápsulas rellenas en seco hechas de gelatina y cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas rellenas en seco pueden contener la sustancia activa en forma de gránulos, por ejemplo en una mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En cápsulas blandas, la sustancia activa preferiblemente se disuelve o se suspende en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, y se pueden añadir estabilizadores a los mismos.

[0031] Las preparaciones para su administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas esterilizadas, disolventes no acuosos, suspensiones, emulsiones, preparaciones liofilizadas y supositorios. Las preparaciones parenterales pueden ser inyecciones eficaces en diversos métodos de administración tales como métodos de administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intradérmica y subcutánea, preferiblemente un método de administración intravenosa. Dichos fluidos preferiblemente son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas que se pueden preparar antes del uso, por ejemplo, de preparaciones liofilizadas que contienen el principio activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden contener aditivos, por ejemplo, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones, como una solución tampón.

[0032] Para ser específicos, los solventes y suspensiones no acuosos pueden contener propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal como aceite de oliva, éster inyectable como etilato, etc. Los supositorios pueden

contener witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, gelatina glicerizada, etc.

[0033] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, el agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G se puede administrar como una combinación/mezcla con otros medicamentos para prevenir o tratar enfermedades alérgicas de la piel. Por lo tanto, un método para tratar pacientes con enfermedades alérgicas de la piel puede incluir un tratamiento con una combinación del agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G y otros medicamentos diferentes para prevenir/tratar enfermedades alérgicas de la piel. En aún otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, se puede proporcionar una preparación externa para su uso en la prevención o mejora de la dermatitis alérgica que contiene un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) como principio activo.

[0034] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la composición de la preparación externa se puede seleccionar del grupo que consiste en crema, gel, pomada, emulsión, suspensión, pulverización y parche transdérmico, pero no se limita a esto.

[0035] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la preparación externa se puede aplicar con la cantidad de 0,001 mg a 100 g, específicamente de 0,01 mg a 10 g, más específicamente de 0,1 mg a 1 g al día y puede aplicarse de una a varias veces al día, específicamente de una a tres veces al día. La preparación externa se puede aplicar hasta que se alivien los síntomas de la dermatitis alérgica.

[0036] En aún otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, se proporciona una composición cosmética o dermatológica que contiene un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) como principio activo para su uso en la prevención o mejora de la dermatitis alérgica.

[0037] El agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) es taurodesoxicolato de sodio.

[0038] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la composición cosmética puede prepararse en una o más formulaciones elegidas del grupo que consiste en jabón, espuma limpiadora, crema limpiadora, agua limpiadora, un producto para el baño, loción para la piel, suavizante para la piel, tonificante para la piel, loción, crema, esencia, astringente, emulsión, gel, barra de labios, pulverizador, champú, acondicionador, tratamiento, limpiador corporal, paquete, crema de masaje, polvo facial, compacto, base, torta bidireccional y base de maquillaje para enfermedades alérgicas de la piel, pero no está limitado a eso.

[0039] En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, la composición cosmética puede comercializarse como un tipo de formulación elegida del grupo que consiste en jabón, espuma limpiadora, crema limpiadora, agua limpiadora y un producto de baño para enfermedades alérgicas de la piel. En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, las enfermedades alérgicas de la piel pueden elegirse del grupo que consiste en dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y prurito.

[0040] Si la formulación para su uso de acuerdo con la presente invención es una pasta, crema o gel, puede contener, como componentes portadores, aceite animal, aceite vegetal, cera, parafina, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicol, silicona, bentonita, sílice, talco u óxido de zinc.

[0041] Si la formulación para su uso de acuerdo con la presente invención es un polvo o pulverización, puede contener, como componentes portadores, lactosa, talco, sílice, hidróxido de aluminio, silicato de calcio o polvo de poliamida. Particularmente, si se trata de una pulverización, adicionalmente puede contener un propelente, tal como clorofluorohidrocarbano, propano/butano o dimetil éter.

[0042] Si la formulación para su uso de acuerdo con la presente invención es una solución o emulsión, puede contener, como componentes portadores, un disolvente, un agente solubilizante o un agente emulsionante, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, aceite de 1,3-butilglicol, éster graso de glicerol, polietilenglicol o éster de ácido graso de sorbitán.

[0043] Si la formulación para su uso de acuerdo con la presente invención es una suspensión, puede contener, como componentes portadores, un diluyente líquido, tal como agua, etanol o propilenglicol, y un agente de suspensión, tal como alcohol isostearílico etoxilado, éster de polioxietilen sorbitol, éster de polioxietilen sorbitán y celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar o tragacanto.

[0044] Si la formulación para su uso de acuerdo con la presente invención es un limpiador que contiene

tensioactivo, puede contener, como componentes portadores, sulfato de alcohol alifático, éter sulfato de alcohol alifático, monoéster sulfosuccínico, isetionato, derivados de imidazolio, taurato de metilo, sarcosinato, éter sulfato de amida de ácido graso, alquilamidobetaína, alcohol alifático, glicérido de ácido graso, dietanolamida de ácido graso, aceite vegetal, derivados de lanolina o éster de ácido graso de glicerol etoxilado.

5

[0045] En la presente invención, el término "que contiene como principio activo" significa que contiene una cantidad eficaz de principio, lo que da como resultado una mejora, prevención o tratamiento de la dermatitis alérgica y la cantidad puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el tipo de formulación y el número de aplicaciones también pueden variar según la edad, el peso y las condiciones individuales del sujeto aplicable. En la presente invención, el término "dermatitis alérgica" significa todas las enfermedades clasificadas como dermatitis alérgica en la técnica independientemente de la causa, ya sea inducida directa o indirectamente. Normalmente, la dermatitis atópica se clasifica en dermatitis atópica infantil, dermatitis atópica de la niñez, dermatitis atópica en adultos y dermatitis atópica durante el embarazo, de acuerdo con el momento en que el sujeto se ve afectado por la enfermedad.

10

[0046] En la presente invención, una afección de "dermatitis alérgica" significa una afección en la que el sitio de infección cambia por dermatitis alérgica, y dichas afecciones incluyen una afección que se considera una enfermedad de la piel y una afección que no se considera una enfermedad de la piel.

20 En la presente invención, el término "tratamiento" abarca una curación completa de los síntomas de dermatitis alérgica y curación parcial, mejora o alivio de los síntomas de la dermatitis alérgica después de aplicar la composición farmacéutica de la presente invención a un sitio con dermatitis alérgica.

[0047] En la presente invención, el término "prevención" significa actividades que disminuyen la aparición de los síntomas de la dermatitis alérgica aplicando la composición farmacéutica de la presente invención a la piel con antelación, y suprimiendo así la aparición de los síntomas de la dermatitis alérgica en la piel con antelación.

[0048] Además, en la presente invención, el término "mejora" significa la mejoría, reducción, prevención o desaparición de los síntomas.

30 **[0049]** Además, en la presente invención, el término "principio activo" significa un principio que muestra una actividad sola o una actividad con un vehículo que no está activo.

[0050] El agonista farmacéutico del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) para su uso de acuerdo con la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

35

[0051] En la presente invención, el término "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para tratar una enfermedad con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable al tratamiento y la mejora médica. La cantidad eficaz puede determinarse según la raza, tipo, gravedad, edad y sexo del sujeto, la actividad de la medicina, la sensibilidad a la medicina, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la duración del tratamiento, factores que incluyen medicamentos utilizados en al mismo tiempo y otros factores conocidos comúnmente en el campo de la medicina.

[0052] En la presente invención, el término "sujeto" significa todo tipo de animales, incluidos los seres humanos que ya tienen o pueden tener una enfermedad alérgica de la piel. Cuando la composición que contiene el agonista de GPCR19, específicamente el taurodesoxicolato de sodio (HY2191) o su(s) derivado(s) se administra al sujeto de acuerdo con la presente invención, la enfermedad puede prevenirse o tratarse eficazmente.

[0053] A continuación, se describirán ejemplos para describir la presente invención con más detalle. Sin embargo, los ejemplos de acuerdo con la presente invención se pueden modificar de varias maneras, y el alcance correcto de la presente invención no se limita a los ejemplos que se describirán a continuación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de muestra

55

[0054] Para el primer tipo de formulación, el polvo de taurodesoxicolato de sodio se disolvió para que fuera del 2,5 % o el 5 % en un disolvente (70 % de polietilenglicol 400 y 30 % de etanol en agua destilada) y se filtró con un filtro de 0,4 μm . Para hacer el segundo tipo de formulación, el polvo de taurodesoxicolato de sodio se disolvió para que fuera del 5 % en un gel de ácido hialurónico. Los 5 g de ácido taurodesoxicólico de sodio se mezclaron con

20 ml de agua destilada y se disolvieron. Los 80 mg de clorobutanol y 70 ml de agua destilada se mezclaron junto con la solución de ácido taurodesoxicólico de sodio al 25 % descrita anteriormente. Se añadió un gramo de ácido hialurónico y se mezcló junto con la solución. Se añadió agua destilada para hacer 100 ml.

5 Ejemplo experimental 1: Modelo animal de dermatitis atópica

[0055] Con el fin de probar la eficacia de la composición de taurodesoxicolato de sodio (HY2191) sobre la dermatitis atópica, se indujo una lesión de dermatitis en la espalda afeitada de ratones Balb/C macho de 6 semanas de edad. Se usó DNCB (2,4-dinitro-1-clorobenceno, Sigma) como hapteno.

10

[0056] Se analizaron cinco ratones para cada grupo. Se midió la cantidad de IgE en la sangre de los ratones para evaluar un efecto inhibitorio de un medicamento sobre la producción de IgE. Para producir una lesión cutánea de dermatitis atópica, se aplicaron 100 µl de una solución de DNCB (2,5 % en acetona) en la espalda afeitada del ratón en el día 1. Se aplicaron 100 µl de DNCB (1 % en acetona) el día 4 y 100 µl de DNCB al 0,2 % en acetona el día 10.

15

[0057] Desde el día 7 hasta el día 14, se aplicaron 100 µl de la composición del 2,5 % o el 5 % de taurodesoxicolato de sodio (HY2191) del Ejemplo 1 en la espalda de los ratones dos veces al día. Se usaron la pomada Maxidex (Dexametasona, Alcon Corea) y la pomada Protopic (Tacrolimus, Astellas Pharma Korea) para los grupos de control positivo y solo se utilizó un vehículo para un grupo de control negativo.

20

Ejemplo experimental 2: Eficacia del taurodesoxicolato de sodio en la dermatitis atópica evaluada mediante patología macroscópica y puntuaciones clínicas calculadas de ese modo

[0058] Con el fin de evaluar la eficacia del taurodesoxicolato de sodio (HY2191) en la dermatitis atópica, se indujo dermatitis atópica en la espalda afeitada de ratones Balb/C con DNCB de acuerdo con el Ejemplo experimental 1 y se evaluaron las puntuaciones clínicas de las lesiones de dermatitis atópica en la espalda del modelo animal el día 15. Para evaluar las puntuaciones clínicas en el día 15, se calificaron (1) la frecuencia de rascado durante 2 minutos, (2) la gravedad del eritema/hemorragia, (3) edema, (4) excoriación/erosión y (5) escamas/sequedad y se anotó de 0 (nula) a 3 (grave), haciendo que 15 sea la peor puntuación para el sujeto más grave. Cada sujeto de cada grupo fue evaluado por tres personas en un método doble ciego. Se calculó la puntuación clínica media de cada ratón individual.

25

30

[0059] En comparación con el grupo de control negativo que se trató con vehículo solo sin taurodesoxicolato de sodio (HY2191), el grupo tratado con taurodesoxicolato de sodio (HY2191) mostró significativamente una mejor puntuación clínica (Figura 1a, Figura 1b y Figura 2). Además, en comparación con el grupo de control positivo que recibió pomada Maxidex o pomada Protopic, el grupo de ratones que recibieron taurodesoxicolato de sodio al 5 % (HY2191) mostró mejores puntuaciones clínicas (Figura 1a, Figura 1b y Figura 2).

35

Ejemplo experimental 3: Eficacia del taurodesoxicolato de sodio en la dermatitis atópica evaluada midiendo las citoquinas séricas

40

[0060] Después de la evaluación clínica descrita en el Ejemplo experimental 2, se inyectó por vía ip una mezcla que contenía el 0,4 % de Zoletil (Virbac, Milano Italia) y el 0,04 % de Rompun (Bayer Korea) en solución salina normal para anestesiarse a cada ratón. Se tomaron muestras de sangre del corazón de los ratones. El suero se preparó para medir la concentración de IgE usando un inmunoensayo enzimático (ELISA IgE de ratón, BD). Se usaron kits de ELISA (eBioscience) para medir las concentraciones de citoquinas TH1 (IFN-γ, IL-2) o citoquinas TH2 (IL-4) en el suero.

45

[0061] Como se muestra en la Figura 3, los niveles séricos de IgE fueron significativamente más bajos en el grupo de ratones tratados con taurodesoxicolato de sodio (HY2191), en comparación con los ratones en los grupos de control positivo (grupos de ratones tratados con pomada Maxidex o pomada Protopic). Muestra claramente que el 2,5 % o el 5 % de taurodesoxicolato de sodio (HY2191) es eficaz para inhibir la producción de IgE sérica, una característica patognomónica de la atopia (Figura 3).

50

[0062] Como se muestra en la Figura 4, el nivel de IFN-γ e IL-2 (citoquinas TH1) aumentó significativamente en el grupo de ratones tratados con el 5 % de taurodesoxicolato de sodio (HY2191) mucho mejor que el grupo control de ratones tratados con Protopic o Maxidex ($p < 0,05$). El nivel de IL-4 (citoquina TH2) disminuyó significativamente en el grupo de ratones tratados con el 5 % de taurodesoxicolato de sodio (HY2191) mejor que el grupo control de ratones tratados con Protopic o Maxidex ($p < 0,05$).

55

Ejemplo experimental 4: Eficacia del taurodesoxicolato de sodio en la dermatitis atópica evaluada por histopatología de la piel

5 **[0063]** Los colgajos de piel dorsal de los ratones se fijaron en una solución de formalina al 10 % durante 24 horas y a continuación se lavaron con agua destilada. Los bloques de parafina de las pieles fijadas se prepararon y se seccionaron (espesor de 7 µm). Se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) (Figura 5a). El grosor de la epidermis y la dermis de los ratones tratados con DNCB solo fueron de 320,2 ± 21,6 µm y 930,2 ± 34,2 µm, respectivamente. Se comparó con el grosor de la epidermis (26,1 ± 1,0 µm) y la dermis (384,7 ± 11,4 µm) de los ratones en un grupo
10 simulado, que no fue tratado con DNCB (Figura 5). Curiosamente, el grosor de la epidermis del grupo de ratones atópicos tratados con taurodesoxicolato de sodio al 2,5 % (HY2191), taurodesoxicolato de sodio al 5 % (HY2191), Protopic o Maxidex, fue de 105,3 ± 7,0 µm, 75,0 ± 8,4 µm, 123,1 ± 14,8 µm, y 51,7 ± 7,1 µm, respectivamente. Se comparó con el grosor de la epidermis del grupo de ratones tratados solo con DNCB (320,2 ± 21,6 µm, p <0,05). El grosor de la dermis del grupo de ratones atópicos tratados con taurodesoxicolato de sodio al 2,5 % (HY2191),
15 taurodesoxicolato de sodio al 5 % (HY2191) o Protopic fue de 616,0 ± 21,1 µm, 521,7 ± 18,3 µm y 572,6 ± 20,2 µm, respectivamente. Se comparó con el grosor de la dermis del grupo de ratones tratados solo con DNCB (930,2 ± 34,2 µm, p <0,05). Como se ha informado anteriormente, el grosor de la dermis del grupo de ratones tratados con Maxidex (310,3 ± 15,3 µm) fue significativamente más delgado que el de la dermis del grupo simulado de ratones que no se trató con DNCB (384,7 ± 11,4 µm, p < 0,05).

20 **[0064]** Se contó el número de mastocitos, eosinófilos y neutrófilos infiltrados en la dermis después de teñir las pieles con azul de toluidina, rojo congo o esterasa específica (cloroacetato de naftol AS-D), respectivamente. El número de mastocitos, eosinófilos y neutrófilos en la dermis de ratones tratados con DNCB solo fue significativamente mayor que el de los ratones en un grupo simulado (Figuras 6a, 6b y 6c). Después del tratamiento
25 con taurodesoxicolato de sodio (HY2191), el número de mastocitos, eosinófilos y neutrófilos en la piel de los ratones atópicos disminuyó significativamente en comparación con el de los ratones en un grupo tratado con vehículo (p <0,05). Por otro lado, el número de neutrófilos críticos para la inflamación aguda aumentó en el grupo de ratones atópicos tratados con Protopic. El grupo de ratones tratados con Maxidex no mostró una disminución significativa en el número de neutrófilos en comparación con el grupo de ratones atópicos tratados con vehículo.

30 **[0065]** A continuación, se describirán los respectivos ejemplos de fabricación de acuerdo con la presente invención. Los siguientes ejemplos de fabricación se proporcionan solo para una mejor comprensión de la presente invención, pero los métodos para fabricar las formulaciones de acuerdo con la presente invención no están limitados a los siguientes ejemplos de fabricación.

35 Ejemplo de fabricación: Proceso de fabricación de la formulación en polvo

[0066]

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	10 mg
Sacarosa	100 mg
Talco	10 mg

40 **[0067]** Los componentes descritos anteriormente se preparan en forma de polvo y a continuación se mezclan y se introducen en una bolsa hermética al aire para preparar una formulación en polvo.

Ejemplo de fabricación 2: Proceso de fabricación de formulación de comprimido

45 **[0068]**

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	10 mg
Almidón	100 mg
Sacarosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

[0069] Los principios descritos anteriormente se mezclan de acuerdo con un método convencional de fabricación de un comprimido y a continuación se comprimen en un comprimido.

50 Ejemplo de fabricación 3: Proceso de fabricación de formulación de cápsula

[0070]

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	10 mg
Celulosa cristalina	3 mg
Lactosa	15 mg
Estearato de magnesio	1 mg

[0071] Los principios descritos anteriormente se mezclan de acuerdo con un método convencional de fabricación de una cápsula y a continuación se introducen en una cápsula de gelatina para fabricar una cápsula.

5 Ejemplo de fabricación 4: Proceso de fabricación de la formulación de gránulos

[0072]

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	10 mg
Extracto de soja	50 mg
Glucosa	200 mg
Almidón	500 mg

[0073] Los componentes descritos anteriormente se mezclan y se añaden con 100 ml de etanol al 30 % y a continuación se secan a 60 °C para formar gránulos, y los gránulos se introducen en una bolsa para formar una granulación.

Ejemplo de fabricación 5: Proceso de fabricación de la formulación de píldora

15 **[0074]**

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	10 mg
Lactosa	1500 mg
Glicerina	1500 mg
Almidón	980 mg

[0075] Los principios descritos anteriormente se mezclan y a continuación se fabrica cada píldora con un peso de 4 g según un método convencional del proceso de fabricación de píldoras.

20 Ejemplo de fabricación 6: Proceso de fabricación de la formulación de inyección

[0076]

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	10 mg
Manitol	180 mg
Agua destilada estéril para inyección	2,970 mg
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	30 mg

[0077] Los principios descritos anteriormente se mezclan y a continuación se fabrican para obtener cada 25 ampolla que contiene 2 ml de acuerdo con un método convencional del proceso de fabricación por inyección.

Ejemplo de fabricación 7: Proceso de fabricación de la formulación líquida

[0078]

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	10 mg
Jarabe de glucosa isomerizado	10.000 mg
Manitol	5000 mg
Agua purificada	Cantidad adecuada

30

[0079] Los principios descritos anteriormente se disuelven en agua purificada de acuerdo con un método convencional de fabricación de una formulación líquida, y se añaden con un aromatizante adecuado, y a continuación se introducen en una botella a esterilizar, creando así una formulación líquida.

35 Ejemplo de fabricación 8: Proceso de fabricación de jabón

[0080] Después de mezclar 175 g de NaOH con 330 ml de agua y disolver completamente, se añaden poco a poco 10 mg de taurodesoxicolato de sodio durante aproximadamente 30 minutos y se mezclan. La mezcla se mantiene en un lugar a la sombra y aireado hasta que se seque.

Ejemplo de fabricación 9: Proceso de fabricación de productos de baño

[0081] Después de calentar 10 mg de taurodesoxicolato de sodio (HY2191) a aproximadamente 60 °C, se añade sal marina para formar una solución saturada y a continuación se evapora el agua. La solución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se liofilizó después de congelar rápidamente. La formulación sólida liofilizada se pulveriza para crear un producto de baño.

Ejemplo de fabricación 10: Proceso de fabricación de la loción limpiadora

10

[0082]

Tabla 1

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Etilendiaminotetraacetato	0,02
p-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Glicerina	4
Ácido hialurónico de sodio	2
Propilenglicol	3
Carbómero	5
Alcohol cetearílico	0,7
Estearato de glicerilo	0,5
Manteca de karité	1
p-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Aceite de nuez de macadamia	1
Sesquioleato	0,5
Estearato de glicerilo	1
Monooleato de polioxietilen sorbitán	2
Polideceno	5
Aceite mineral	20
Dimeticona	5
Estearil dimeticona	2
Trietanolamina	0,05
Sabor	Cantidad adecuada
Pigmento	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad restante

[0083] Se crea una loción limpiadora, utilizando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de una loción limpiadora en la industria de fabricación de cosméticos.

Ejemplo de fabricación 11: Proceso de fabricación de loción/suavizante/tonificante para la piel

[0084]

20

Tabla 2

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
p-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Etilendiaminotetraacetato	0,02
1,3-butilenglicol	0,02
Alantoína	3
Ácido hialurónico de sodio	5
Carbómero	0,1
Alcohol cetostearílico	0,7
p-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Olivato de sorbitán	1,5
Lecitina de soja	0,2
Dimeticona	0,2
Octanoato de cetilo	0,2
Manteca de karité	0,2

Poliacrilato de sodio	3
Trietanolamina	0,1
Imidazolidinil urea	0,3
Sabor	Cantidad adecuada
Pigmento	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad restante

[0085] Se crea una loción/suavizante/tonificante para la piel, usando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de una loción/suavizante/tonificante para la piel en la industria de fabricación de cosméticos.

5

Ejemplo de fabricación 12: Proceso de fabricación del suero

[0086]

Tabla 3

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Yoyoba	5
Sésamo negro	2
Almendra dulce	3
Cera emulsionante	1
Vitamina E	1
Glicerina	2
Ácido hialurónico	1
Elastina marina	1
Agua purificada	Cantidad restante

10

[0087] Se crea un suero, utilizando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de un suero en la industria de fabricación de cosméticos.

Ejemplo de fabricación 13: Proceso de fabricación de la loción

15

[0088]

Tabla 4

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
p-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Etilendiaminotetraacetato	0,02
1,3-butilenglicol	0,02
Alantoína	3
Ácido hialurónico de sodio	5
Carbómero	0,1
Alcohol cetostearílico	0,7
p-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Olivato de sorbitán	1,5
Lecitina de soja	0,2
Dimeticona	0,2
Octanoato de cetilo	0,2
Manteca de karité	0,2
Poliacrilato de sodio	3
Trietanolamina	0,1
Imidazolidinil urea	0,3
Sabor	Cantidad adecuada
Pigmento	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad restante

[0089] Se crea una loción, utilizando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de una loción en la industria de fabricación de cosméticos.

20

Ejemplo de fabricación 14: Proceso de fabricación de la esencia

[0090]

Tabla 5

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Alantoína	0,05
Etilendiaminotetraacetato	0,02
Trietanolamina	0,2
Ácido hialurónico de sodio	7
Imidazolidinil urea	0,15
Poliacrilato de sodio	0,4
Carbómero	0,2
Etanol	3
Monoestearato de polioxietilen sorbitán	0,2
p-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Sabor	Cantidad adecuada
Pigmento	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad restante

5

[0091] Se crea una esencia, utilizando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de una esencia en la industria de fabricación de cosméticos.

Ejemplo de fabricación 15: Proceso de fabricación de crema

10

[0092]

Tabla 6

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Etilendiaminotetraacetato	0,02
Alantoína	0,1
Glicerina	5
p-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Ácido hialurónico de sodio	6
Carbómero	0,1
Alcohol cetostearílico	1,7
Polideceno	2
Escualano	2
p-hidroxibenzoato de propilo	0,1
Dicaprilato de butilenglicol	3
Octanoato de cetilo	5
Plomo microcristalino	0,1
Trietil pentanodiol	0,1
Manteca de karité	0,2
Olivato de sorbitán	0,3
Ciclometicona	0,3
Estearil dimeticona	0,5
Imidazolidinil urea	0,15
Sabor	Cantidad adecuada
Pigmento	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad adecuada

[0093] Se creó una crema, utilizando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de una crema en la industria de fabricación de cosméticos.

Ejemplo de fabricación 16: Proceso de fabricación del paquete

[0094]

20

Tabla 7

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Etilendiaminotetraacetato	0,02
Betaína	3
Polimetacrilato de glicerilo	2
Alantoína	0,1
Ácido hialurónico de sodio	2
Glicerina	3
Dipropilenglicol	5
p-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Alcohol polivinílico	10
Monooleato de polioxietilen sorbitán	0,9
Sesquioleato	0,3
Éster de yoyoba	2
Alcohol cetearílico	1,5
Petrolato	0,5
Sabor	Cantidad adecuada
Pigmento	Cantidad adecuada
Agua purificada	Cantidad adecuada

[0095] Se crea un paquete, utilizando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de un paquete en la industria de fabricación de cosméticos.

5

Muestra de fabricación 17: Proceso de fabricación de la crema de masaje

[0096]

Tabla 8

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Agua purificada	Cantidad adecuada
Glicerina	4,0
Vaselina	3,5
Trietanolamina	0,5
Parafina líquida	24,5
Escualano	2,5
Cera de abejas	2,1
Acetato de tocoferol	0,1
Carbopol	1,0
Sesquioleato de sorbitán	3,1
Sabor	Pequeña cantidad
Conservante	Pequeña cantidad

10

[0097] Se crea una crema de masaje, usando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de una crema de masaje en la industria de fabricación de cosméticos.

Ejemplo de fabricación 18: Proceso de fabricación de la base de maquillaje

15

[0098]

Tabla 9

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Agua purificada	Cantidad adecuada
Sílice recubierta	1
Sílice	10
Dióxido de titanio	5
Óxido de zinc	3
Pigmento	1
Polvo Plate	Cantidad restante

[0099] Se crea una base de maquillaje, usando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de una base de maquillaje en la industria de fabricación de cosméticos.

Ejemplo de fabricación 19: Preparación de compacto en polvo

5

[0100]

Tabla 10

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Agua purificada	Cantidad adecuada
Mica	15
Dióxido de titanio	7
Aceite de silicio	3
Aceite basado en éster	3
Pigmento	Cantidad adecuada
Sabor	Cantidad adecuada
Talco	Cantidad restante

[0101] Se crea un compacto en polvo, usando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de fabricación de un compacto en polvo en la industria de fabricación de cosméticos.

10

Ejemplo de fabricación 20: Proceso de fabricación de torta bidireccional

[0102]

15

Tabla 11

Taurodesoxicolato de sodio (HY2191)	0,001 % en v/v
Agua purificada	Cantidad adecuada
Mica	15
Dióxido de titanio	12
Aceite de silicio	3
Aceite a base de éster	5
Pigmento	Cantidad adecuada
Sabor	Cantidad adecuada
Talco	Cantidad restante

[0103] Se preparó una torta bidireccional usando los principios descritos anteriormente, de acuerdo con un método convencional de preparación de una torta bidireccional en la industria de fabricación de cosméticos.

20 Aplicabilidad industrial

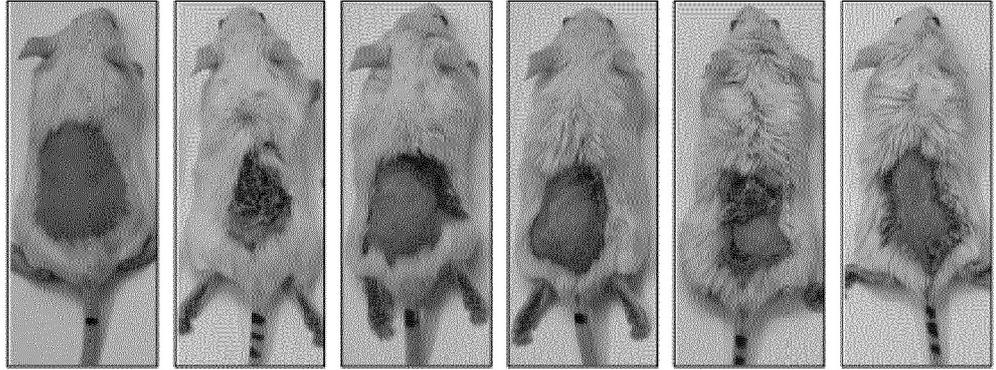
[0104] La prevalencia de las enfermedades alérgicas de la piel ha ido aumentando gradualmente. Actualmente, se utilizan antihistamínicos o esteroides para aliviar los síntomas, pero existen pocos medicamentos que puedan curar las enfermedades atópicas de la piel. Esta invención sugiere que la composición farmacéutica que contiene un agonista de GPCR19, en concreto, taurodesoxicolato de sodio (HY2191) y/o sus derivados, son altamente eficaces para tratar la dermatitis atópica. La composición que contiene un agonista de GPCR19, en concreto, taurodesoxicolato de sodio (HY2191) puede usarse para una preparación externa o una composición cosmética para prevenir y mejorar enfermedades alérgicas de la piel.

25

REIVINDICACIONES

1. Agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) en una cantidad antialérgica eficaz para su uso como medicamento en el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades alérgicas de la piel, en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.
5
2. Agonista del receptor acoplado a la proteína G (GPCR19) para su uso como medicamento según la reivindicación 1, en el que el agonista de GPCR19 reduce los niveles de IgE en suero y citoquina TH2 en suero, y aumenta el nivel de citoquina TH1 en suero.
10
3. Agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) para su uso como medicamento según la reivindicación 1, en el que el agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) se formula en forma de preparación oral, preparación para inyección o preparación externa.
15
4. Agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) para su uso como medicamento según la reivindicación 3, en el que la preparación externa se formula como cualquiera de las formas seleccionadas del grupo que consiste en crema, gel, pomada, emulsión, suspensión, pulverización y un parche transdérmico.
20
5. Agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) para su uso como medicamento según la reivindicación 3, en el que la preparación externa se aplica con la cantidad de 0,1 a 50 mg al día.
25
6. Agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19) para su uso como medicamento según la reivindicación 1, en el que las enfermedades alérgicas de la piel se seleccionan del grupo que consiste en dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y prurito.
25
7. Una composición cosmética o dermatológica para su uso en el alivio de enfermedades alérgicas de la piel que comprende una cantidad eficaz de un agonista del Receptor 19 acoplado a la proteína G (GPCR19), en el que el agonista de GPCR19 es taurodesoxicolato de sodio.

Fig. 1a



DNCB	-	+	+	+	+	+
HY2191	-	-	+ (2.5%)	+ (5%)	-	-
Protopic	-	-	-	-	+	-
Maxidex	-	-	-	-	-	+

Fig. 1b

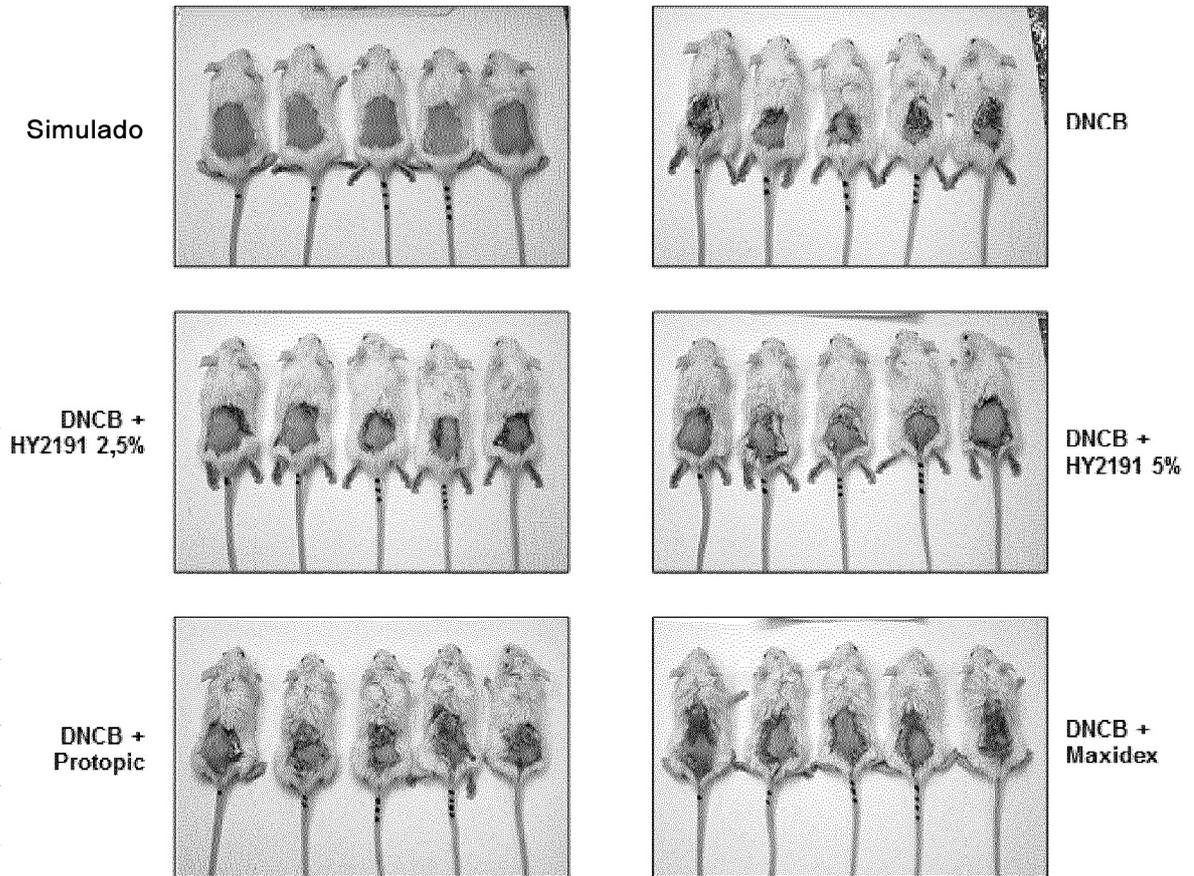


Fig. 2

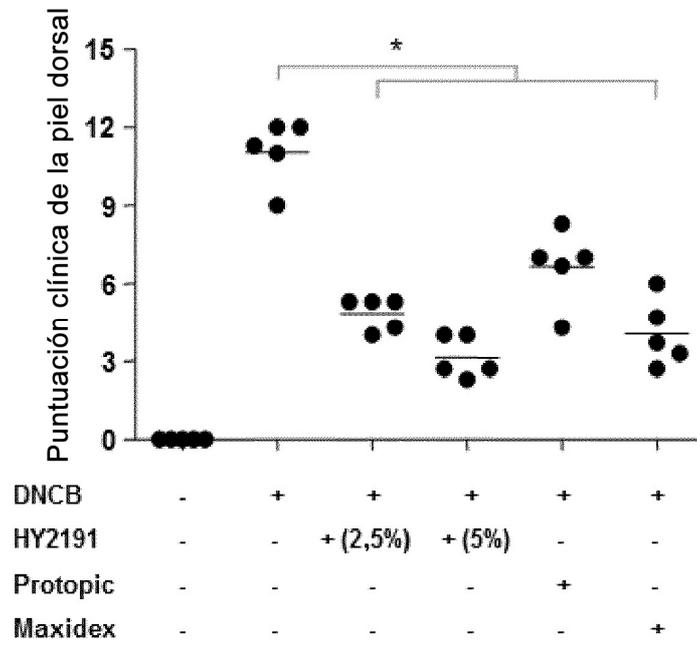


Fig. 3

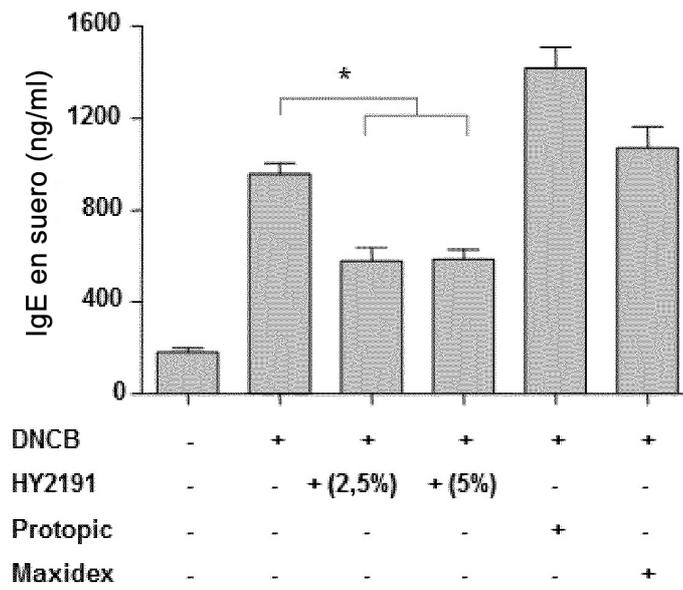


Fig. 4

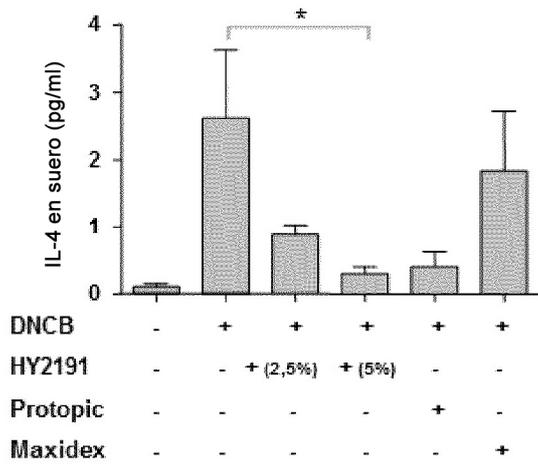
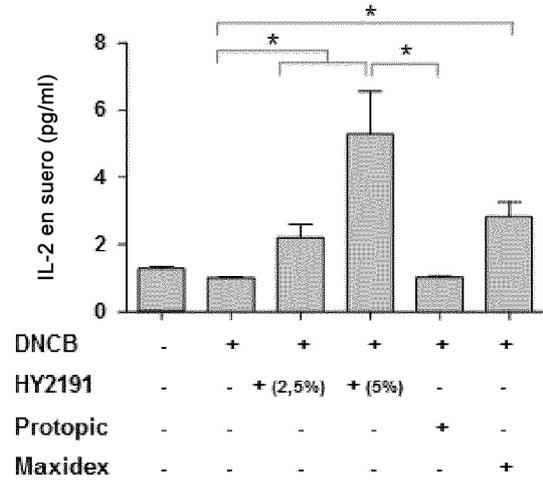
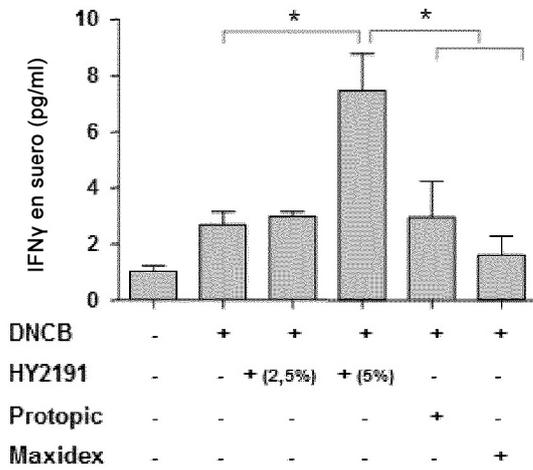


Fig. 5a

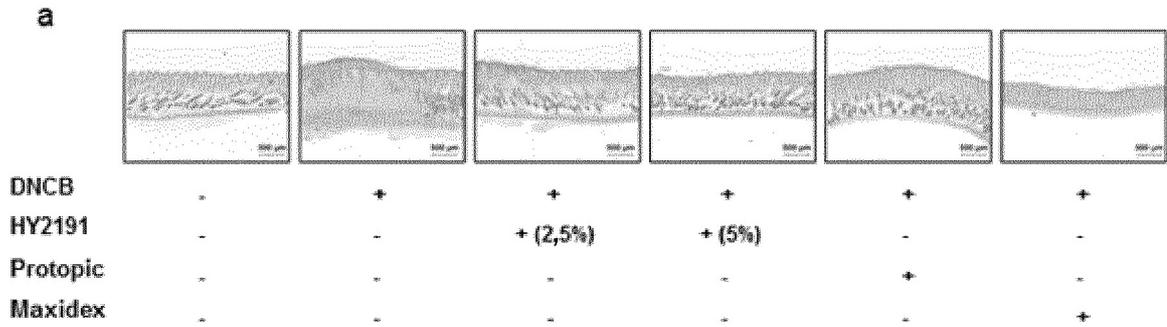


Fig. 5b

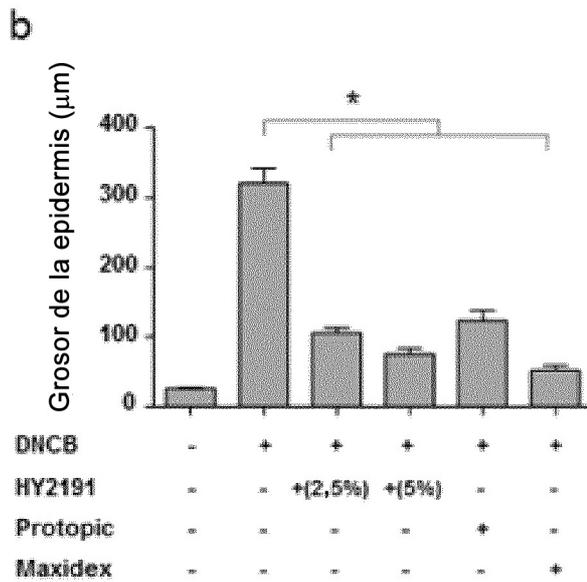


Fig. 5c

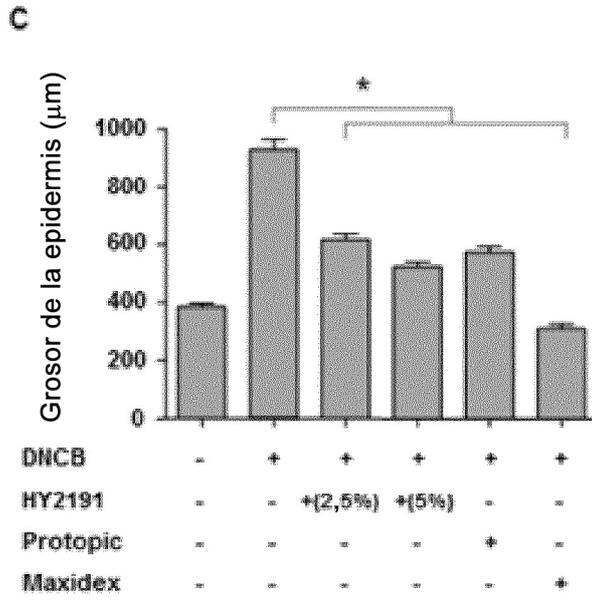


Fig. 6a

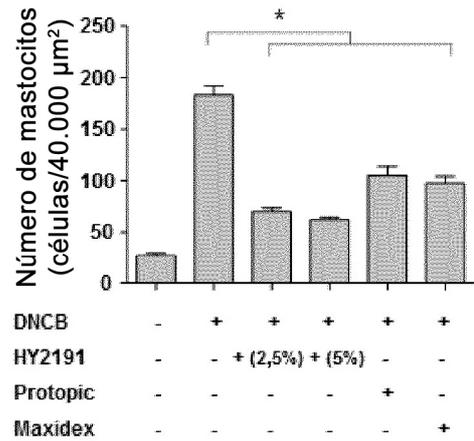
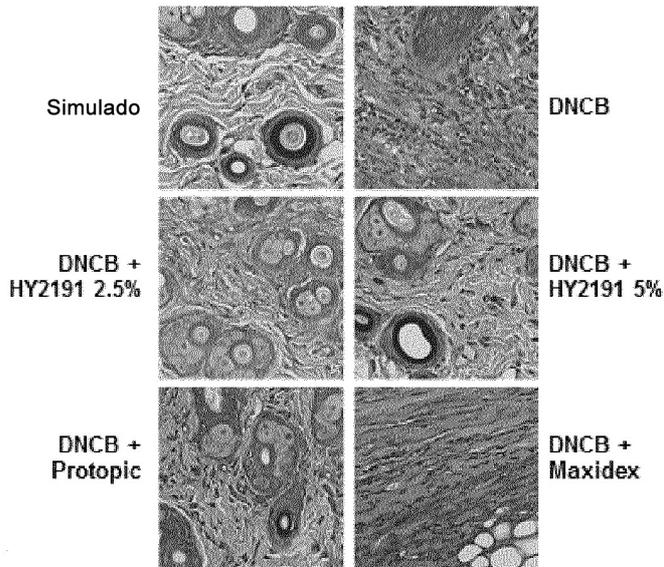


Fig. 6b

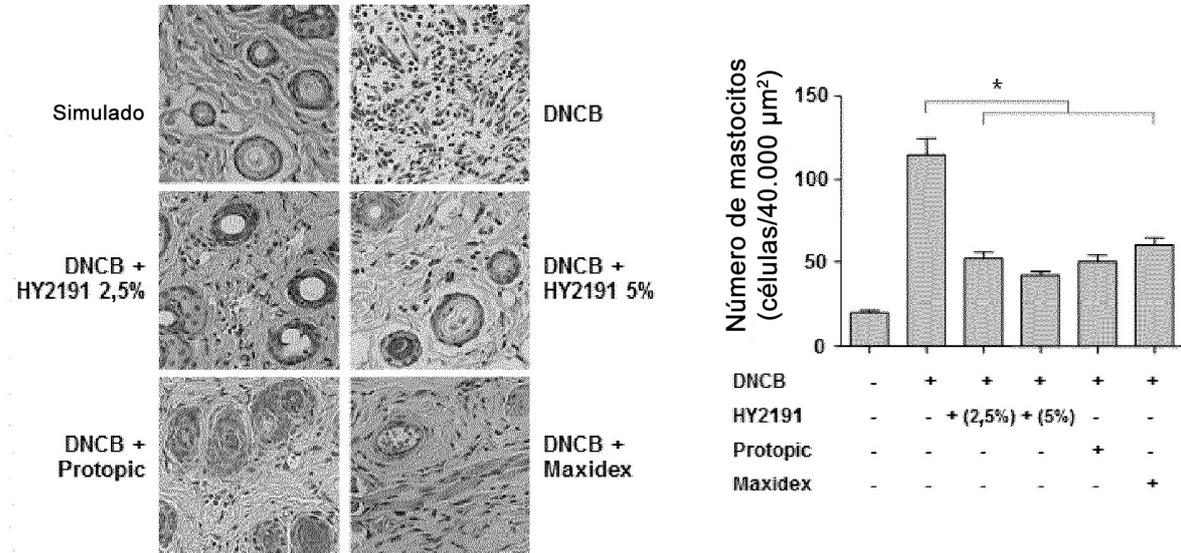


Fig. 6c

