



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609653-0 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2006

(43) Data da Publicação: 20/04/2010
(RPI 2050)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/421 (2010.01)

A61K 31/426 (2010.01)

A61P 17/00 (2010.01)

A61P 17/02 (2010.01)

(54) Título: **TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE PRURIDO**

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2005 US 60/694,774,
28/06/2005 US 60/695,040, 30/03/2005 DK PA2005 00437, 30/03/2005
DK PA2005 00438, 27/06/2005 DK PA2005 00948, 27/06/2005 DK
PA2005 00949

(73) Titular(es): ASTION PHARMA A/S

(72) Inventor(es): MORTEN SLOTH WEIDNER

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT DK2006000180 de 30/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102899 de 05/10/2006

(57) Resumo: TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE PRURIDO. A presente invenção refere-se aos métodos e medicamentos para o tratamento de prurido em geral ou prurido causado por ou associado a doenças dermatológicas incluindo o tratamento da doença subjacente por administração tópica à pele ou por administração sistêmica a um indivíduo de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE PRURIDO"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma invenção farmacológica. A
5 invenção fornece métodos e medicamentos para o tratamento de prurido em
geral ou prurido causado por ou associado com vários eventos, tais como
uma doença dermatológica. O tratamento ou prevenção de prurido em um
indivíduo compreendendo administração sistêmica ou tópica de Oxaprozín
ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste ao referido indiví-
10 duo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Prurido (coceira) é um sintoma predominante associado com um
plethora de doenças de pele, porém pode também ser devido causas sistêmi-
cas, tais como causas sistêmicas, tal como icterícia obstrutiva, doença renal
15 crônica, doença endócrina, certas malignidades, e de reações de hipersen-
sibilidade de droga. O prurido pode ser definido subjetivamente como uma
sensação usualmente desagradável, não-adaptável, localizada na pele, que
elicia uma resposta fisiológica resultando no desejo de coçar. A sensação de
coceira varia significativamente, variando de queimação, através de ferroadas,
20 a sensações de rastejamento de insetos sobre a pele. Os pruridos persisten-
tes podem comprometer a eficácia da pele como uma barreira protetora e
causa um sério dano de qualidade de vida. Além disso, o comportamento de
coçamento é socialmente inválido.

Acredita-se que a as sensações de coceira podem resultar da
25 ativação de terminações nervosas livres localizadas na junção dérmica - epi-
dérmica por diferentes mediadores inflamatórios, tal como estimulação resul-
tante da liberação localizada de histamina, bem como outros mediadores, tal
como peptídeos vasoativos, encefalinas, substância P, e prostaglandinas.
Além disso, o CNS é também suposto desempenhar um papel na percept-
30 ção de coceira. Portanto, ambos os mecanismos periférico, e central, pare-
cem desempenhar um papel no alívio de prurido.

Desse modo, um mecanismo farmacológico simples não pode

explicar todas as causas de prurido. A histamina liberada pelos mastócitos podem causar prurido em pessoas sofrendo de urticária e outras reações alérgicas. A serotonina parece ser um componente chave do prurido que ocorre com diversas doenças, incluindo policitemia rubra, uremia, colestasia e linfoma, e de prurido associado com morfina. Os inibidores de serotonina tais como ciproheptadina (Periatin), pizotifen, paroxetina (Paxil), e ondasetron (Zofran) têm se provado eficaz em tratamento de diversas destas condições pruríticas. Os opióides disparam prurido em pacientes recebendo injeções intraespinhais de narcóticos. Injeções de opióide intravenosa e intradérmica, também podem induzir coceira. Os antagonistas de narcótico foram usados bem sucedidamente para aliviar prurido em pacientes com colestasia. A dermatite atópica parece envolver uma liberação imuno-mediada de citocinas e outros agentes pró-inflamatórios.

Prurido foi recentemente reclassificado por Twycross e outro, (Quart. J. Med. 2003; 96: 7-26) por abranger quatro diferentes classes denominadas *pruritoceptivo* (devido às condições dermatológicas como exposição à escabiose e fungos), *neuropático* (devido à lesões de trilhas aferentes do sistema nervoso, por exemplo, neurite periférica, tumores cerebrais, esclerose múltipla), *neurogênico* (devido a mediadores de ação central tais como administração de opióides) e *psicogênico*.

Atualmente, fármacos anti-prurido eficazes não estão disponíveis por que mesmo o uso de esteróides fortes não alivia eficazmente o prurido associado com diversas doenças de pele tais como dermatite atópica e dermatite de contato. O único tratamento eficaz disponível para prurido é anti-histaminas, que são apenas relevantes para prurido alérgico derivado de histamina e além disso tem efeitos colaterais sedativos. A maioria dos pacientes sofrendo de prurido têm outra etiologia e não respondem às anti-histaminas. Uma vez que não existe nenhum tratamento eficaz para a maioria dos sofredores de prurido, existe uma grande necessidade inadequada nesta indicação.

Foi atualmente descoberto que a Oxaprozina, que até agora foi reconhecida como um fármaco antiinflamatório não esteroide (NSAID), efi-

cazmente inibe as enzimas proteína tirosina cinase Syk, proteína tirosina cinase ZAP-70 e fosfodiesterase IV (PDE-IV) em doses farmacologicamente relevantes e eficazmente reduz os sintomas e inflamação em um modelo animal de dermatite de contato.

5 É geralmente admitido que o termo "fármacos antiinflamatórios não esteroidais" é usado para descrever compostos com uma fórmula molecular com base em um anel de benzeno ou fenol substituído e cujas ações farmacológicas principalmente são relacionadas com a inibição da enzima ciclooxigenase-1 (Cox-1) e em alguma extensão também com a inibição de
10 ciclooxigenase-2 (Cox-2) (veja Greaves MW. *Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases. J Am Acad Dermatol* 1987 April;16(4): 751-64). Ao passo que as prostaglandinas derivadas de Cox-1 não são produzidas na pele, a enzima Cox-2 produz prostaglandinas em sítios de inflamação para cujas razões o objetivo de terapia antiinflamatória farmacológica no passado foi inibir prostaglandinas derivadas de Cox-2.

Entretanto, como descrito pelo presente inventor, Oxaprozina tem um perfil fármaco-dinâmico e seguro bastante diferente em comparação a outros NSAIDs conhecidos.

20 As atividades enzimáticas de cada das enzimas proteína tirosina cinase Syk, proteína tirosina cinase ZAP-70 e fosfodiesterase IV (PDE-IV) são etapas cruciais no processo inflamatório e operam em um nível hierárquico muito elevado do que a trilha de ciclooxigenase. Portanto, a Oxaprozina interfere com as trilhas cruciais múltiplas nas cascata inflamatória, que
25 torna este fármaco muito mais promissor como um candidato antiinflamatório, em particular com respeito ao tratamento de doenças dermatológicas inflamatórias, tais como eczemas, do que anteriormente esperado.

As proteína tirosina cinases Syk e ZAP-70 são uma classe de enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de ATP para um
30 resíduo de tirosina localizado sobre um substrato de proteína substrate. Elas mediam a resposta de sinalização primeiramente detectável do processo de inflamação na ativação de mastócitos, células T e células B induzindo à múl-

tipas cascatas de reações pró-inflamatórias. Proteína tirosina cinase Syk está envolvida nas respostas celulares para desgranulação, síntese mediadora de lipídio e produção de citocina em células inflamatórias, e supõe-se que proteína tirosina cinase Syk tome parte em reações alérgicas ou inflamatórias através do controle das funções de mastócito, basófilos, e eosinófilos. A proteína tirosina cinase ZAP-70 é requerida para desenvolvimento de célula T e função de receptor de antígeno de célula T.

As enzimas PDE-IV pertencem à família de fosfodiesterases (PDE's) que são responsáveis pela hidrólise de monofosfato de adenosina e guanosina cíclicas intracelulares (cAMP e cGMP, respectivamente). A fosfodiesterase tipo IV é uma enzima específica de cAMP localizada em células do músculo liso-via aérea bem como em células imunes e inflamatórias. A enzima tipo IV é uma enzima fundamental na hidrólise de cAMP em mastócitos, basófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos.

Além disso, além dos sistemas de enzima reconhecidos pelo presente inventor, a Oxaprozina inibe igualmente anandamida hidrolase (uma amida hidrolase de ácido graxo) em neurônios e ativação de NF-kappaB em células inflamatórias. Oxaprozina da mesma forma induz apoptose de monócitos ativados de uma maneira dependente da dose (*Dallegri, Franco. A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozin. Expert Opin Pharmacother Maio de 2005; 6(5): 777-85*).

Obviamente, o presente inventor reconheceu o potencial farmacológico muito grande de Oxaprozina, pelo menos com respeito ao tratamento de doenças dermatológicas, visto que este único composto é capaz de modificar várias trilhas cruciais e principais da resposta imunológica *in vivo*, que normalmente exige a administração de vários compostos para obter o mesmo efeito.

Enquanto Oxaprozina e NSAIDs foram por muito tempo empregados no tratamento de doenças inflamatórias sistêmicas, como osteoartrite e artrite reumatóide, a utilidade de Oxaprozina no tratamento de doenças dermatológicas inflamatórias, tais como eczemas, não foi enfatizada ou demonstrada anteriormente.

Alguns NSAIDs foram sugeridos e desenvolvidos para o tratamento de doenças dermatológicas específicas. A ser mencionados são ácido acetilsalicílico, indometacina e parfenac (comercializado como bufexamac®) que foram por muito tempo empregados no tratamento de doenças dermatológicas. Ácido acetilsalicílico foi empregado no tratamento de prurido em eczema atópico; indometacina foi empregado no tratamento de pele queimada pelo sol; e parfenac foi empregado no tratamento de eczema, dermatite e prurido perianal (*Greaves MW. Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases, J Am Acad Dermatol* Abril de 1987;16(4): 751-64).

Ácido salicílico foi empregado no tratamento de psoríase (*Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. Clin Exp Dermatol* Maio de 1986;11(3): 260-2) e no tratamento de prurido (*Thomsen JS, Simonsen L, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J. The effect of topically applied salicylic compounds on serotonin-induced scratching behaviour in hairless rats. Exp Dermatol* Agosto de 2002; 11(4): 370-5).

Indometacina topicamente aplicada foi mostrado responder em um modelo animal de dermatite de contato (*Lowe NJ, Virgadamo F, Stoughton RB. Anti-inflammatory properties of a prostaglandin antagonist, a corticosteroid and indomethacin in experimental contact dermatitis. Br J Dermatol* Abril de 1977; 96(4): 433-8) e tratamento tópico com flubiprofeno reduz a inflamação da pele humana (*Black AK, Hensby CN, Greaves MW. The effect of topical flurbiprofen on human skin inflammation [proceedings]. Br J Clin Pharmacol* Janeiro de 1980; 9(1): 125P).

Entretanto, alguns NSAIDS, não mostraram qualquer capacidade nítida de tratar a inflamação de certas doenças de pele. Por exemplo, um estudo demonstra que indometacina topicamente aplicada tem efeito inferior no alívio do eritema e edema na inflamação moderada a severa depois do tratamento com crioterapia. Em comparação, a aplicação tópica do esteróide, propionato de clobetasol, provou ter efeito (*Humphreys F, Spiro J. The effects of topical indomethacin and clobetasol propionate on post-cryotherapy inflammation. Br J Dermatol* Maio de 1995;132(5): 762-5). Green e

Shuster demonstram que indometacina a 1% tópica não teve nenhum efeito sobre psoríase de placa estável crônica em estudos humanos (*Green CA, Shuster S. Lack of effect of topical indomethacin on psoriasis. Br J Clin Pharmacol Setembro de 1987;24(3): 381-4.*

5 Infelizmente, o uso tópico de vários NSAIDs está associado com efeitos colaterais cutâneos significantes. Por exemplo, Bufexamac é comercializado para o tratamento de prurido e alergia de contato, mas o próprio composto é informado causar alergia de contato. Além disso, é informado que aspirina e indometacina podem induzir reações urticárias, considerando
10 que piroxicam pode levar à dermatite fotoalérgica ou fototóxica. Cetoprofeno e Bufexamac são reconhecidos como alergênicos de contato principais (*Gebhardt M e Wollina U. Cutaneous side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in Z Rheumatol Novembro de 1995; 54(6): 405-12.* Diclofenaco é outro NSAID que está associado com efeitos colaterais cutâneos quando topicamente aplicado, pelo fato de que dermatite de contato
15 tipo irritante pode desenvolver (*Rivers JK e McLean DI. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol Outubro de 1997;133(10): 1239-42.*

20 Desse modo, as descobertas do presente inventor são bastante surpreendentes porque ao contrário de outros NSAIDs empregados, Oxaprozina é constatada ser muito eficaz e segura no tratamento de doenças dermatológicas. Considerando a presente invenção e o tratamento de tecido inflamado da pele, Oxaprozina não deve mais ser considerada como um
25 NSAID típico, porque suas propriedades farmaco-dinâmicas principais pertinentes a pele inflamada não incluem inibição de ciclooxigenase (Cox-1/Cox-2). Na realidade, Oxaprozina é um dos NSAIDs com atividade inibidora de Cox-2 mais inferior e seletividade para inibição de Cox-2 (*Kawai S. Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastrointestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs. A clinical consideration. In Inflamm. Res. Supplement 2 (1998) S102-S106.* Desse modo, o presente inventor
30 acredita que Oxaprozina não pertence ao grupo de inibidores de Cox-2.

Os pedidos de patente, US2005014729 e WO05009342 (ambos de Pharmacia Corporation) referem-se aos métodos para tratar doenças dermatológicas, preferivelmente acne, administrando-se um inibidor de Cox-2. O ensino técnico constatado aqui envolve o tratamento de doenças de pele administrando-se um inibidor de Cox-2. É também ensinado que qualquer composto tendo inibição de Cox-2 pode ser empregado e que tais compostos preferivelmente são inibidores de Cox-2 seletivos, mas que NSAIDs podem da mesma forma ser aplicados. Uma lista exaustiva de NSAIDs é mencionada em US2005014729 e WO05009342 e inclui Oxaprozina. Entretanto, as descrições em US2005014729 e WO05009342 são obscuras e ambíguas na natureza e os pedidos fracassam ao ensinar a utilidade específica de Oxaprozina para o tratamento de doenças de pele. Além disso, a invenção como definida em US2005014729 e WO05009342 é muito amplamente definida e é mais conceitual que significativo, visto que todas as substâncias com inibição de Cox-2 são reivindicadas ser eficazes no tratamento de todas as doenças de pele apesar do fato que algumas delas já são comercializadas para o tratamento de uma doença dermatológica e outras não tem mostrado efeito no tratamento de doenças dermatológicas.

Os pedidos de patente seguintes da mesma forma referem-se ao tratamento de doenças dermatológicas administrando-se várias NSAIDs, mas todos eles não descrevem diretamente e não ambigualmente a utilidade de Oxaprozina para esse propósito.

O pedido de patente, JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC) descreve formulações dermatológicas contendo um fármaco sedativo antiflogístico e 10-20% de um agente de retenção de água. As formulações são destinadas para o tratamento de pele seca ou para o tratamento de pele seca associado com uma doença de pele, tal como dermatite atópica. Como fármacos sedativos antiflogísticos são sugeridos os NSAIDs incluindo Oxaprozina com ênfase em parfenac (bufexamac), indometacina, ibuprofeno e tenoxicam; esteróides, tais como dexametasona, clobetasona, prednisolona e hidrocortisona; e derivados de vitamina A, such as tocoretinato. Desse modo, de acordo com a invenção de JP7316075A2 um grupo muito grande

de fármacos sedativos antiflogísticos são sugeridos a despeito do fato de que suas propriedades farmacológicas são muito diferentes e não relacionadas em natura. A aplicação não direcionam claramente a pessoa versada para a utilização de Oxaprozina para o tratamento da inflamação em uma
5 doença de pele.

US2005232957A1 de Katz K (publicado em 20-10-2005) refere-se às composições farmacêuticas para o tratamento de pele seca, tal como em um indivíduo sofrendo de dermatite atópica e dermatite de contato. As composições compreendem inibidores de Cox específicos (tal como rofecoxib) ou não específicos (uma lista exaustiva de inibidores de Cox incluindo
10 Oxaprozina é mencionada). O princípio farmacológico da invenção é baseado na expectativa que inibidores de Cox realçam a concentração de cloreto de sódio no suor e/ou a capacidade de ligação em água de queratinas na epiderme e desse modo umedece a pele.

15 WO9735573A2 (THE BOOTS COMPANY PLC) refere-se ao tratamento de prurido administrando-se um ou mais NSAIDs selecionados de bendazac, benzidamina, diclofenaco, fembufeno, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, piroxicam e sulindac.

WO9511017A1 (THE BOOTS COMPANY PLC) refere-se ao tratamento de prurido administrando-se ibuprofeno ou flurbiprofeno.
20

WO02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) refere-se a um método de tratar a doença de pele, rosácea, por administração tópica de um NSAID.

Desse modo, a presente invenção fornece um tratamento eficaz
25 e seguro de eczemas. Isto é bastante surpreendente porque muitas tentativas foram feitas com o passar do tempo para aplicar NSAIDs no tratamento de doenças dermatológica, mas o sucesso foi limitado até agora por causa do efeito muito baixo e irritação de pele significativa.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

30 Surpreendentemente, o presente invenção descobriu que a Oxaprozina possui um forte potencial terapêutico no controle geral de prurido, bem como no tratamento de algumas das doenças subjacentes que causam

prurido. Dados clínicos mostrados aqui demonstram claramente o alívio imediato e completo significativo de prurido em pacientes sofrendo de dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase e inflamação de picada de inseto. Além disso, eritema e esfoliação foram também melhorados durante as primeiras 1-2 semanas do tratamento de dermatite de contato, dermatite atópica e psoríase, indicando um efeito terapêutico sobre a doença subjacente causando o prurido. A Oxaprozina exibiu um efeito de inibição significativamente forte comparável àquele de um betametasona-17-valerato esteróide forte em doses clinicamente relevantes.

10 O presente inventor levanta a hipótese de que o efeito anti-prurido convincente observado com a Oxaprozina, está relacionado a outros efeitos fármaco-dinâmicos que não seu efeito inibidor sobre a síntese de prostaglandina.

15 O presente inventor levanta a hipótese que o efeito convincente observado com Oxaprozina está associado com as propriedades farmacológicas excelentes de Oxaprozina, isto é, a inibição, em concentrações micromolares de uma ou mais das enzimas; Proteína tirosina cinases Syk, Proteína tirosina cinases ZAP-70 e enzima PDE-IV. Tais concentrações micromolares de Oxaprozina são esperadas estar presentes em células de pele que seguem administração tópica mas doses farmacologicamente ativas são da mesma forma esperadas estar presentes depois da administração sistêmica.

20 Ao contrário de agentes terapêuticos existentes empregados para tratar doenças dermatológicas inflamatórias, tais como eczemas, os tratamentos de acordo com a presente invenção têm a vantagem de não ser prováveis de estar associados com qualquer efeito colateral sério, visto que Oxaprozina mostrou ser segura e bem tolerada pelo organismo em doses farmacologicamente pertinentes. Por exemplo, Oxaprozina (na forma de seu sal de monoetanolamina) não produz nenhum efeito colateral cutâneo na forma de sensibilização, reação fototóxica ou irritação dérmica aguda.

30 Conseqüentemente, em um primeiro aspecto a presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de prurido em pele compreendendo administração sistêmica ou administração tópica à pele de

um quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável deste a um indivíduo em necessidade deste.

5 Em um segundo aspecto, a invenção refere-se ao uso de Oxaprozina ou um computador intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável deste para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou administração tópica à pele para o tratamento ou prevenção de prurido na pele.

Em vários aspectos da invenção o prurido está associado com:

- 10
- uma doença dermatológica, tal como uma doença dermatológica inflamatória ou alérgica,
 - reação de hipersensibilidade,
 - reação de alergia do tipo IV na pele,
 - reação de alergia do tipo I na pele,
- 15
- inflamação de picada de inseto, pênfigo bulhoso, linfoma de célula T cutânea, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurido nodular, escabiose, queimadura do sol e urticária,
 - eczema asteatótico, prurido senil, dermatite por estase, psoríase, dermatite seborréica e seborréia,
- 20
- medicações sistêmicas,
 - exposição à água, ou
 - doença sistêmica ou dano de órgão.

25 Em ainda outros aspectos, a invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de uma doença dermatológica onde prurido é um sintoma da pele compreendendo administração sistêmica ou tópica de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

30 Em ainda outros aspectos, a invenção fornece o uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável desta para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou tópica à pele para o tratamento ou prevenção de

uma doença dermatológica onde o prurido é um sintoma da pele.

Em vários aspectos, o tratamento ou prevenção refere-se ao tratamento ou prevenção de um ou mais sintomas selecionados do grupo consistindo em prurido, eritema, edema e esfoliação em um indivíduo tendo uma
5 doença dermatológica.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção refere-se ao tratamento ou prevenção de prurido em geral ou prurido associado com uma doença.

Um aspecto da invenção refere-se a um método para tratar prurido na pele. O método compreende administrar uma quantidade eficaz de
10 Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável destes a um indivíduo em necessidade disto.

Em outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável destes para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou para administração tópica à pele para o tratamento
15 ou prevenção de prurido na pele.

No contexto da presente invenção, o termo "prurido" destina-se a ser alternável com o termo "coceira" e define um estado sensor bem conhecido associado com o desejo de coçar. O estado sensor associado com prurido é diferente daquele de dor embora o prurido e dor possam ser produzidos por uma variedade de estímulos químicos, mecânicos, térmicos ou elétricos. Coceira e dor diferem em que (1) coceira, ao contrário da dor, pode apenas ser evocada de camadas superficiais da pele, mucosa, e conjuntiva,
20 e (2) coceira e dor usualmente não ocorrerem simultaneamente da mesma região da pele. Por exemplo, a aplicação de histamina à pele produz coceira, porém não dor. Além disso, coceira e dor são tratadas por diferentes princípios farmacológicos em que a coceira parece ser insensível ao tratamento com fármaco antiinflamatório (NSAID) e opiato, ambos os quais são eficazes no tratamento de dor. Finalmente, a coceira ocorre apenas na pele; a
30 dor surge de estruturas mais profundas também. O prurido pode ser localizado em várias áreas bem definidas da pele, tal como a pele do tornozelo,

wrest, lábios, mãos, tórax e os similares, ou ele pode ser prurido geral não localizado em uma parte particular da pele.

É antecipado que a Oxaprozina ou o composto intimamente relacionado pode ser eficaz no tratamento de prurido causado por uma plethora de condições, por exemplo, relevantes a múltiplos tipos de prurido como classificado por Twycross e outro, (Quart. J. Med. 2003; 96: 7-26), a saber *pruritoceptivo* (cutâneo, por exemplo, sarna), *neuropático* (devido às lesões da trilha aferente do sistema nervoso, por exemplo, neurite periférica, tumores cerebrais), *neurogênico* (devido aos mediadores de ação central que não danificam o sistema nervoso central, por exemplo, peptídeos opióides de colestase) e *psicogênico*.

Particularmente, é antecipado que Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é eficaz no tratamento de prurido associado com e/ou causado por doenças dermatológicas; distúrbios sistêmicos; insuficiência do órgão; ou uso de vários fármacos.

Em um aspecto particular, prurido está associado com uma doença dermatológica inflamatória ou uma doença dermatológica alérgica.

As definições seguintes são aqui empregadas:

A frase "composto intimamente relacionado" é referido para definir compostos que se assemelham à Oxaprozina em sua estrutura molecular e que estão também definidos abaixo.

No contexto da presente invenção, o termo "tratamento de prurido associado com e/ou causado por doenças dermatológicas" é referido para definir o tratamento de prurido em uma doença dermatológica onde pelo menos um das enzimas selecionadas a partir do grupo que consiste em Proteína tirosina cinase Syk; Proteína tirosina cinase ZAP-70 e enzima PDE-IV desempenha um papel na mediação de doença dermatológica.

A frase "onde pelo menos uma das enzimas selecionadas a partir do grupo que consiste em enzima Proteína tirosina cinase Syk; Proteína tirosina cinase ZAP-70 e PDE-IV desempenha um papel na mediação da doença dermatológica" é referida para definir várias doenças dermatológicas onde quantidades excessivas ou super-expressão destas enzimas desem-

penham um papel. As seguintes doenças dermatológicas são referidas como exemplos não limitantes de tais doenças: acne vulgar, eczema de adulto, alopecia, dermatite de contato alérgica, dermatite alérgica, eczema de contato alérgico, eczema asteatótico, eczema atópico, eczema das mãos, dermatite atópica, carcinomas, eczema de infância, dermatite crônica das mãos ou pés, dermatite de contato, eczema de contato, eczema discóide, inflamação de mordida de mosquito, reações de pele induzidas por fármaco, dermatite herpetiforme, lúpus eritematoso discóide, eczema, epidermólise bolhosa, eritroderma, eritema nodoso, eritema multiforme, eczema das mãos, dermatite das mãos e pés, ictiose vulgar, eczema do latente, ceratocone, ceratose pilosa, líquen simples crônico, líquen plano, dermatite numular, melanomas, dermatite por tratamento prolongado, pênfigo, penfigóide, fotodermatoses, pitiríase rósea, pioderma gangrenosa, ponfólige, psoríase, prurigo nodular, rosácea, sarna, dermatite seborréica, seborréia, escleroderma, Doença de Sjogren, dermatite de estase, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, queimadura de sol, manifestações cutâneas de lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo, urticária e eczema xerótico.

O termo "células da pele" é referido para abranger células presentes no estrato córneo, derme e epiderme. Ao considerar doenças dermatológicas inflamatórias, tais células podem incluir células que constituem a inflamação na pele, tais como células T, macrófagos, mastócitos, células de Langerhans e neutrófilos.

O termo "pele" é referido para incluir pele do corpo inteiro incluindo o couro cabeludo, a testa, a cabeça, braços, pernas, mama e assim sucessivamente. O termo "pele" é da mesma forma referido para incluir várias camadas da pele, tais como estrato córneo, epiderme e derme.

O termo "indivíduo" para propósitos de tratamento inclui qualquer indivíduo, mas é preferivelmente um indivíduo que está em necessidade de tratamento de uma doença dermatológica inflamatória. Para propósitos de prevenção, o indivíduo é qualquer indivíduo, e preferivelmente um indivíduo que está em risco, ou está predisposto a, contrair uma doença dermatológica inflamatória. O indivíduo é tipicamente um animal, e ainda

mais tipicamente é um mamífero. "Mamífero", quando aqui empregado, refere-se a qualquer animal classificado como um mamífero, incluindo humanos, animais domésticos e de fazenda, de jardim zoológico, de esporte ou animais de estimação, tais como cachorros, cavalos, gatos, gado, etc. Preferivelmente, o mamífero é um humano. Tipicamente, um indivíduo é um humano diagnosticado ou que sofre de várias formas de eczemas, tais como dermatite de contato, dermatite atópica e eczemas das mãos. Em modalidades preferidas, o indivíduo é um humano, um cachorro, um gato ou um cavalo.

Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" quando aqui empregados são referidos para incluir o alívio ou extermínio de uma doença dermatológica inflamatória ou seus sintomas auxiliares e aliviar ou erradicar a causa da própria doença.

Os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção", quando aqui empregados, referem-se a um método de retardar ou impedir o começo de sintomas de uma doença dermatológica inflamatória, tal como prevenir a ocorrência de inflamação ou prurido.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de Oxaprozina ou um composto relacionado que eliciará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que estão sendo procurada pelo investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui aquela quantidade de um composto que, quando administrado, é suficiente para prevenir o desenvolvimento de, ou aliviar até certo ponto, prurido a ser tratado. A quantidade terapeuticamente eficaz variará, dependendo do composto, da doença e de sua gravidade e da idade, peso, etc., do mamífero a ser tratado. Com respeito à administração tópica de uma quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste à pele, é considerado aplicar uma formulação dermatológica que compreende entre 0,1% a 10% em peso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste às áreas da pele afetadas 1 a 4 vezes diariamente. Em métodos ou usos da invenção onde Oxaprozina ou um derivado desta é administrado sistemicamente, um nível de dose diária de 1-200 mg/(kg do peso cor-

poral) é aplicado dependendo da duração do tratamento, da condição a ser tratada, da formulação e da biodisponibilidade. Em uma modalidade preferida da invenção, o nível de dose diária é 5-100 mg/(kg do peso corporal). Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção o nível de dose diária é

5 10-50 mg/(kg do peso corporal).

A frase "formulado para administração tópica à pele" e administração tópica é referida para definir termos alternáveis que abrangem a formulação do ingrediente ativo desta invenção (Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado) em uma forma de dosagem que pode ser aplicada

10 à pele de um indivíduo e que resulta na presença local do ingrediente ativo na pele. A frase "presença local do ingrediente ativo na pele" é referida para incluir administração tópica do ingrediente ativo à pele com a presunção que captação sistêmica do ingrediente ativo é limitada ou nula. Desse modo, pretende-se que menos que 25% em peso, tal como menos que 20% em peso,

15 tal como menos que 15% em peso, tal como menos que 10%, 8%, 5% e 3% em peso, do ingrediente ativo topicamente administrado entra na corrente sanguínea ou é recuperado na urina e fezes. Formas de dosagem para aplicação tópica à pele tipicamente abrange emulsões (cremes), ungüentos, géis, linimentos, pós e soluções.

20 A frase "formulada para administração sistêmica" é referida para definir a formulação do ingrediente ativo desta invenção (Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado) em uma forma de dosagem que quando administrada a um indivíduo resultada na captação sistêmica do ingrediente ativo no sangue. A frase "captação sistêmica do ingrediente ativo" ou "administração sistêmica" é termo alternável e é referido para incluir qualquer forma de administração do ingrediente ativo que resulta na entrada do ingrediente ativo na corrente sanguínea. Portanto, o ingrediente ativo pode ser administrado pela rotina per-oral, transdérmica, transmucosal ou parenteral, preferivelmente pela rotina oral.

25

30 Falando de modo geral, o prurido pode estar associado com uma plethora de doenças dermatológicas, independente de sua natureza ou em qual extensão as reações de hipersensibilidade ou inflamação fazem

parte da patologia. Exemplos não limitantes de tais doenças dermatológicas são: acne vulgar, alopecia, eczema asteatótico, melanomas, inflamação de mordida de mosquito, reações de pele induzidas por droga, dermatite herpetiforme, lúpus eritematoso discóide, epidermólise bolhosa, eritroderma, eritema nodoso, eritema multiforme, líquen simples crônico, líquen plano, pênfigo, penfigóide, fotodermatoses, pitíriase rósea, pioderma gangrenoso, pontólige, psoríase, prurigo nodular, rosácea, sarna, dermatite seborréica, seborréia, escleroderma, Doença de Sjogren, dermatite de estase, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, queimadura de sol, manifestações cutâneas de lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo, e urticária.

Outros exemplos são aqueles associados com dermatite atópica incluindo várias formas deste e dermatite de contato incluindo várias formas desta.

As causas dermatológicas de prurido freqüentemente referem-se a reações de hipersensibilidade na pele ou reações alérgicas, tal como reações de alergia tipo I ou tipo IV na pele. Desse modo, o prurido pode ser associado com dermatite atópica e os vários tipos desta (dermatite atópica, eczema de mão, eczema infantil, eczema de criança, eczema de adulto, ceratose pilosa, vulgaris de ictiose, dermatite de mão e pé, ceratocone, pontólige, eczema discóide, eczema numular) e reações de contato alérgicas, tal como com dermatite de contato e os vários tipos destes (dermatite de contato alérgica, dermatite de contato irritante e dermatite over-tratamento).

Tipicamente, prurido é um sintoma desagradável de mordidas e picadas de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen crônico simples, pediculose (infestação de piolho), prurigo nodular, psoríase, sarna, queimadura de sol, urticária e eczema xerótico.

Ao mesmo tempo em que o tratamento de prurido em eczemas é um dos objetos em outro pedido de patente do mesmo inventor, uma modalidade preferida desta invenção refere-se ao tratamento de prurido que não é associado diretamente com eczemas, porém ao tratamento de prurido associado com outras doenças de dermatológicas, tal como aquelas menciona-

das abaixo.

Portanto, em uma modalidade preferida modalidade da invenção, o tratamento de prurido na pele é associado com ou causado por mordidas de inseto (tal como inflamação de mordida de inseto), picadas de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen crônico simples, pediculose (infestação de piolho), prurigo nodular, sarna, queimadura de sol, e urticária.

A inflamação de mordida de inseto refere-se à inflamação e/ou reação alérgica causada pelas mordidas de inseto de pele causadas por, por exemplo, mosquitos, moscas de areia, pulgas e outros.

Penfigóide bolhoso é uma doença dermatológica que apresenta lesões de urticária inicialmente pruríticas. As bolhas retesadas são produzidas após a urticária.

O linfoma de célula T cutâneo (micose fungoides) é uma doença dermatológica que apresenta mancha eczematosa oval na pele sem exposição ao sol (por exemplo, nádegas). Possível apresentação como nova dermatite eczematosa em adultos mais velhos. Possível apresentação como eritroderma (dermatite esfoliativa).

A dermatite herpetiforme é uma doença dermatológica que afeta a espinha sacrolombar, cotovelos, ou joelhos.

A foliculite é uma doença dermatológica que apresenta prurido fora de proporção ao aparecimento de dermatite.

O líquen plano é uma doença dermatológica que apresenta lesões freqüentemente localizadas nos punhos flexores.

Líquen crônico simples refere-se a eczema que é uma reação à coceira ou esfregação repetidamente da pele em um local. Um hábito de coceira nervosa pode levar à pele grossa, descolorida no pulso, tornozelo, virilha ou parte de trás do pescoço. A picada na pele pode levar a inchaços menores do mesmo tipo de erupção cutânea chamada prurigo nodular.

Pediculose (infestação de piolho) é uma doença dermatológica causada por piolho.

Prurigo nodular refere-se a uma condição de pele na qual caroços cascudos duros se formam na pele que coça intensamente, algumas vezes constantemente e principalmente à noite.

5 Sarna é uma doença dermatológica que apresenta covas nos espaços da membrana da mão, axilas, e genitália, placas hiperkeratóticas, pápulas pruríticas, ou escamas.

Queimadura de sol é uma possível doença dermatológica causada por fotossensibilização (por exemplo, a cosméticos e drogas anti-inflamatórias não esteroidais).

10 Ainda outras modalidades referem-se ao tratamento ou prevenção de eczemas e dermatite que não tipicamente envolvem uma reação de hipersensibilidade, tal como eczema asteatótico que inclui prurido senil, dermatite de estase, psoríase, dermatite seborréica e seborréia.

15 Eczema asteatótico (eczema xerótico) refere-se a eczema que seca a pele, causando rachas finas na pele, geralmente primeiro envolvendo as pernas inferiores, onde há menos glândulas de óleo. Geralmente ocorre no ancião, especialmente durante meses de inverno passados em lugar fechado em ambientes de umidade baixa. O ancião pode desenvolver uma condição chamada prurido senil.

20 A dermatite de esta refere-se a eczema que ocorre nos bezerros, tornozelos e pés das pessoas que têm veias varicosas ou outras condições que levam a circulação de sangue ruim na parte inferior das pernas, neste tipo de dermatite tem pernas que incham levando à coceira, inchaços vermelhos leves, escurecimento de pele e, às vezes, feridas no tornozelo.

25 A psoríase refere-se a uma doença de pele inflamatória crônica caracterizada por hiperproliferação da epiderme. Esta doença é manifestada através de placas vermelhas (eritema) cobertas com camadas esbranquiçadas (escamação) que se soltam da pele e prurido é um sintoma predominante desagradável sério.

30 A dermatite seborréica pode ser considerada como um tipo de eczema, embora crie uma erupção cutânea mais gordurosa do que o habitual para eczema. Esta dermatite escamosa geralmente aparece no couro ca-

beludo de crianças (como crosta Láctea) ou como caspa em adultos. Provavelmente ativado pelo fungo de pele *Pityrosporum ovale*, geralmente afeta a face ou pescoço ao redor do nariz e no contorno do couro cabeludo.

5 A seborréia é uma condição caracterizada pela oleosidade excessiva da pele, especialmente do couro cabeludo e face, mas sem a vermelhidão ou escamação características da dermatite seborréica.

Em ainda outras modalidades da invenção o prurido é um sintoma de:

10 1) exposição ao calor, tal como resultando em urticária colinérgica (resposta ao banho quente, febre, exercício) e rubra miliar (brotoeja);

2) exposição ocupacional, tal como causada por fibra de vidro, monotioglicolato de glicerila, metacrilato de metila (por exemplo, plexiglas), dicromato de potássio em cimentos e tintas, rosinas ou resinas epóxi em adesivos e borrachas;

15 3) medicamentos sistêmicos tal como com agentes antifúngicos tipo fluconazol (Diflucan), itraconazol (Sporanox), cetoconazol (Nizoral), Aspirina, vitaminas B, incluindo niacinamida, hipersensibilidade de droga a rifampin (Rifadin), vancomicina (Vancocin), nitratos (preservativos de comida), quinidina e narcóticos espinhais (prurido que afeta a face, pescoço, e tórax superior);

20 4) exposição à água, tal como resultando em prurido aquagênico (associado com policitemia rubra, cocei dentro de 15 minutos de qualquer contato com a água), urticária colinérgica (resposta à água quente), policitemia rubra, coceira de nadador (erupção de sete dias após natação em água doce).

Desse modo, em outras modalidades relevantes da invenção, o prurido está associado com medicamentos sistêmicos e exposição à água.

Além disso, o prurido pode ser causado por uma doença sistêmica subjacente. Uma ampla variedade de doenças sistêmicas pode causar prurido generalizado sem lesões de pele diagnósticas. Os exemplos típicos de doenças sistêmicas que causam prurido são:

- Infecções com bactérias, vírus, fungos e parasitas tal como

parasitas tropicais e intestinais (Rubéola, Varicela, Triquinose, Oncocercíase, Esquistossomíase)

- Doenças endócrinas tal como diabete, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestasia intraepática, icterícia obstrutiva (no trato biliar ou extraepático), cirrose biliar primária, colestasia induzida por droga,
- Doenças renais tal como insuficiência renal crônica e uraemia.
- Doenças hematológicas tal como policitemia rubra, deficiência férrea, Doença de Hodgkin, micose fungóide, Linfossarcoma, leucemia crônica, Mileomatose, Paraproteinemia, doença de mastócito, HIV, síndrome de Sezary (linfoma de célula T), leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica;
- Malignidade oculta, tal como distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro;
- Doenças neurológicas tal como esclerose múltipla, tumor cerebral;
- Causas psiquiátricas/Psiogênicas tal como tensão emocional e trauma psicológico;
- Drogas tal como alcalóide de ópio, estimulantes/depressivos do CNS, niacinamida, cimetidina, aspirina, quinidina, cloroquina.

Os exemplos típicos em doenças sistêmicas que causam prurido e que são modalidades da presente invenção são: diabete, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestasia intraepática, icterícia obstrutiva (na área biliar ou extraepática), cirrose biliar primária, colestasia induzida por droga, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia rubra, deficiência férrea, Doença de Hodgkin, micose fungóides, Linfossarcoma, leucemia crônica, Mileomatose, Paraproteinemia, doença de mastócito, HIV, a síndrome de Sezary (linfoma de célula T), leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica;

ca, distúrbios hematológicos e linfoproliferativo, carcinomatose linfoproliferativa, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores de cérebro.

Deveria ser entendido que em algumas modalidades da invenção, a Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste efetivamente trata mais do que um sintoma de uma doença dermatológica, tal como tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas selecionados do grupo que consiste em prurido, eritema, oedema e escamação em um indivíduo. Isto quer dizer que a doença subjacente também é tratada.

Portanto, outro aspecto da invenção refere-se ao uso de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou tópica a pele para o tratamento de uma doença dermatológica onde o prurido é um sintoma.

Desse modo, a invenção também refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de uma doença dermatológica onde o prurido é um sintoma que compreende administração tópica ou sistêmica à pele de uma quantidade eficaz de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste a um indivíduo em necessidade deste.

Os exemplos não limitados são acne vulgar, eczema de adulto, alopecia, dermatite de contato alérgica, dermatite alérgica, eczema de contato alérgico, eczema asteatótica, eczema atópica, eczema de mão, dermatite atópica, carcinomas, eczema de infância, dermatite crônica de mãos ou pés, dermatite de contato, eczema de contato, eczema discóide, inflamação de mordida de inseto, reações de pele induzidas por droga, dermatite herpetiforme, lúpus eritematoso discóide, eczema, epidermólise bolhosa, eritroderma, eritema nodoso, eritema multiforme, eczema de mão, dermatite de mão e pé, ictiose vulgar, eczema infantil, ceratocone, ceratose pilaris, líquen crônico simples, líquen plano, dermatite numular, melanomas, dermatite durante o tratamento, pênfigo, penfigóide, fotodermatoses, pitíriase rósea, pio-

dermatite gangrenosa, ponfólige, psoríase, prurigo nodular, rosácea, sarna, dermatite seborréica, seborréia, escleroderma, doença de Sjogren, dermatite de estase, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, queimadura de sol, manifestações cutâneas de lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo e urticária.

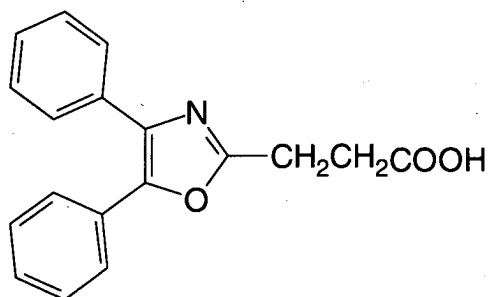
- 5 Em um outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste para a preparação de um medicamento formulada para administração sistêmica ou tópica a pele para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas selecionados do grupo que consiste em prurido, eritema, oedema e escamação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica, tal como psoríase ou dermatite seborréica.

- 10 Portanto, a invenção também refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas da pele selecionados do grupo que consiste em prurido, eritema, oedema e escamação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica que compreende administração tópica a pele ou administração sistêmica a pele uma quantidade eficaz de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste a um indivíduo em necessidade deste.

Oxazoprin e compostos intimamente relacionados

- 20 Como mencionado, em modalidades atualmente interessantes da invenção, o inibidor da Proteína Cinase SYK e da Proteína Cinase ZAP-70 e/ou enzima PDE-IV é disso Oxazoprin ou um sal deste.

Oxazoprin é designado quimicamente ácido 4,5-difenil-2-oxazolpropiónico, e tem a seguinte estrutura química:

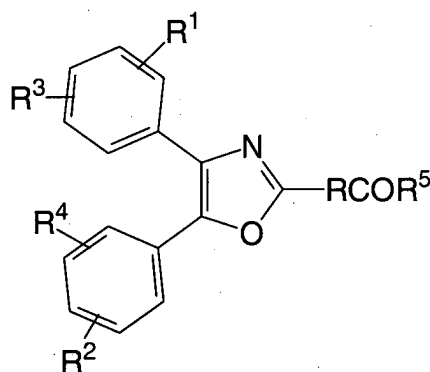


- 25 Deveria ser entendido que em uma modalidade preferida da invenção, Oxazoprin é aplicado na forma não derivada ou como um sal farma-

ceuticamente aceitável deste ou como uma amida ou éster hidrolisável.

É antecipado que o novo efeito farmaco-dinâmico de Oxazoprin também é exibido por compostos estruturalmente intimamente relacionados e bioisótero de Oxaprozín. Vários de tais compostos com efeito antiinflamatório foram descritos na literatura patente. Os derivados gerais bem como a fabricação destes são descritos em US 3.578.671. Os derivados específicos e a fabricação destes são descritos em US 5.380.738 (4-fluorofenil e 4-metilsulfonilfenil), US 4.659.728 (derivados substituídos de hidróxi), US 6.090.834 (derivado de sulfonila), US 3.506.679 (derivado 4,5-diariltiazol).

Portanto, como empregado aqui, o termo "composto intimamente relacionado" inclui os compostos com a fórmula geral I:



e bioisótero destes.

Os derivados de Oxaprozín incluem vários comprimentos da cadeia de carbono R indicando que o ácido propiônico da molécula de Oxazoprin é substituída com ácido acético ou ácido butírico. O grupo ácido pode ser derivado em amidas e ésteres, preferivelmente em amidas e ésteres hidrolisáveis que sob administração a um humano ou animal, são capazes de fornecer (diretamente ou indiretamente) Oxazoprin ou um metabólito ativo ou resíduo deste ou um derivado de Oxazoprin, como definido aqui. Além disso, a cadeia R e os dois anéis de fenila podem ser submetidos à substituição substituindo um ou mais hidrogênio(s) com substituintes definidos aqui. Finalmente, o termo "derivados destes" inclui bioisótero onde o oxigênio do anel de oxazol é substituído com enxofre (S) para fornecer um anel de tiazol. Um bioisoster pode também ser fornecido substituindo-se o grupo ácido carboxílico por um tioácido, opcionalmente na forma de um tioéster pela própria

seleção de R^5 .

Como empregado aqui, o grupo R principalmente define a cadeia de carbono alifática não saturada ou saturada, de cadeia reta ou ramificada que contém 2 átomos de carbono conectados em uma extremidade a posição 2 do anel de oxazol e na outra extremidade ao COR^5 . Desse modo, a cadeia R em combinação com o grupo COR^5 formam ácidos n-propiónicos, iso-propiónicos e ácidos propionênicos, ésteres e amidas destes. Em modalidades intimamente relacionadas, o grupo R define o radical alifático saturado ou não saturado, de cadeia reta ou ramificada que contém 1 ou 3 átomos de carbono. Desse modo, ácido acético, acrílico e butírico, ésteres e amidas destes são também antecipados.

Desse modo, R pode ser selecionado a partir de C_{1-3} -alquila, C_{2-3} -alquenila, e C_{2-3} -alquinila. Os grupos C_{1-3} -alquila, C_{2-3} -alquenila e C_{2-3} -alquinila podem ser opcionalmente derivados por substituição de um átomo de hidrogênio com ciano (CN), halogênio (Br, Cl, F, I), hidróxi (OH), amino (NH_2) ou nitro (NO_2).

Em modalidades preferidas, o grupo R constitui junto com o COR^5 uma cadeia lateral de ácido livre (onde R^5 é hidróxi (OH) ou sulfidril (SH) tal como na forma de ácido acético, ácido acrílico, ácido propiónico, ácido butírico que inclui insaturado, geométrico e estereoisômeros destes. Entretanto, em outras modalidades, o ácido livre (R^5 é OH ou SH) é convertido em ésteres adequados (R^5 é OR^6 ou SR^6) ou amidas (R^5 é amino (NH_2), amino primário (NHR') ou amino secundário ($NR'R''$)).

Desse modo, R^5 pode ser selecionado a partir de OH, OR^6 , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, SH ou SR^6 .

R^6 designa um radical selecionado a partir de C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila e arila.

R' e R'' definem o mesmo ou um grupo diferente selecionado de C_{1-6} -alquila e C_{2-6} -alquenila.

O termo "arila" significa fenila, fenila mono ou di-substituída em que um ou dois hidrogênios foi(ram) substituído(s) por substituintes selecionados a partir de C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{1-6} -alcóxila, car-

bóxi (CO), derivado de carbóxi (COR), carboxialdeído (CHO), ácido carboxílico (COOH), derivado de carboxila (COOR) ciano (CN), halogênio (Br, Cl, F, I), hidróxi (OH), amino (NH₂), amino primário (NHR), amino secundário (NR'R'') e nitro (NO₂). Preferivelmente, o termo "arila" significa fenila ou fenila

5 mono-substituída em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcoxila, CO, CHO, CN, halogênio, OH, NH₂ e NO₂.

Os termos "R¹, R², R³ e R⁴" são pretendidos definir substituintes dos anéis de fenila de fórmula I para definir anéis de fenila não substituídos,

10 mono-substituídos ou di-substituídos, em que R¹, R², R³ e R⁴ podem ser os mesmos ou diferentes. A frase "radicais de fenila mono e di-substituídos" designa a substituição de um ou dois hidrogênio(s) em cada anel de fenila com R¹ e/ou R³ em um anel e independentemente deste com R² e/ou R⁴ no segundo anel de fenila.

15 R¹ e R² independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcoxila, carbóxi (CO), carboxialdeído (CHO), ácido carboxílico (COOH) e um derivado deste (CO-Me, CO-Et), ciano (CN), halogênio (Br, Cl, F, I), hidróxi (OH), derivado de hidróxi (OR'), amino (NH₂), amino primário (NHR'), amino secundário (NR'R''),

20 nitro (NO₂), sulfonila (HSO₂) e derivado de sulfonila (R⁷-SO₂), em que R⁵, R⁶, R' e R'' são como acima definido. R⁷ designa um substituinte selecionado a partir de C₁₋₆-alquila, arila, NH₂, NHR', NR'R'', em que arila e R' e R'' são como acima definido.

R³ e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a

25 partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcoxila, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, CN, COR⁵, halogênio, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R'' e NO₂, em que R⁵, R⁶, R' e R'' são como acima definido. Em uma modalidade preferida, R³ e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila. Em uma modalidade ainda

30 mais preferida, R³ e R⁴ cada qual designa hidrido.

No presente contexto, C₁₋₃-alquila é designada definir uma cadeia de carbono de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 3 átomos de

carbono e em que a cadeia de carbono está situada entre o anel de oxazol e o grupo COOR⁵, tais como -CH₂-, -CH₂CH₂- e -CH₂CH₂CH₂-, incluindo isômeros destes. Igualmente, C₂₋₃-alquenila e C₂₋₃-alquinila significa uma cadeia de carbono alifática insaturada que contém 2 ou 3 átomos de carbono, tais como -CHCH-, -CC-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂-, incluindo isômeros destes.

C₁₋₆-alquila é pretendido definir radical de alquila de cadeia linear ou ramificada, saturada que contém o número de átomos de carbono indicados, por exemplo, "1-6" significa todos os radicais de alquila de metila até hexila incluindo todos os isômeros destes, por exemplo, iso-butenila. Onde aplicável, a alquila pode estar em forma cíclica, tal como cicloexano.

C₂₋₆-alquenila define radicais de alquilenos de cadeia linear ou ramificada, insaturada que contém o número de átomos de carbono indicados, por exemplo, 1- ou 2-propenila, 1-, 2- ou 3-butenila e similares e isômeros destes.

C₂₋₃-alquinila define radicais de alquinila de cadeia linear ou ramificada, insaturada que contém o número de átomos de carbono indicado, por exemplo etinila, 1- ou 2-propinila e isômeros destes.

C₁₋₆-alcóxila significa radicais de alcóxi que contém até 6 e preferivelmente até 4 átomos de carbono, por exemplo metóxi, etóxi, propóxi, etc.

Os grupos, C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila, podem ser opcionalmente mono-substituídos com CN, CO, CHO, COR⁵, halogênio, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R'' e nitro, em que R⁵, R⁶, R' e R'' são como acima definido.

O termo halogênio define bromo, cloro, flúor e iodo. O termo "hidrido" designa um único átomo de hidrogênio (H).

Os derivados de Oxaprozina da presente invenção podem conter átomos de carbono assimétricos, e, portanto, a presente invenção também pode incluir os diastereômeros individuais e enantiômeros que podem ser preparados ou isolados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

Quando mencionado, em modalidades atuais de interesse da invenção, Oxaprozina ou um sal farmaceuticamente aceitável é o ingrediente

terapeuticamente ativo.

Em outras modalidades de interesse, o ingrediente terapêticamente ativo é um composto intimamente relacionado de acordo com a fórmula I. Em um grupo de modalidades designado A, R é $-\text{CH}_2-$. Em outro grupo de modalidades designado B, R é selecionado a partir de C_2 -alquila, C_2 -alquenila e C_2 -alquinila, tais como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}-$, $-\text{CC}-$. Em ainda outro grupo de modalidades (designado C), R é selecionado a partir de C_3 -alquila, C_3 -alquenila e C_3 -alquinila, tais como $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CHCHCH}_2-$, $-\text{CCCH}_2-$ e geométrico e estereoisômeros destes. Em todas as tais modalidades (A, B e C), R pode ser substituído visto que um átomo de hidrogênio é substituído com CN, halogênio, OH, NH_2 , NO_2 , preferivelmente com OH. Além disso, em tais modalidades, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' e R'' são como acima definido.

Em modalidades de mais interesse de A, B e C (designadas AA, BA, CA), R^2 e R^4 independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C_{1-6} -alquila, halogênio, OH e OR' e R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R' e R'' são como acima definido.

Em outras modalidades de mais interesse de A, B e C (designadas AB, BB e CB), R^2 e R^4 são hidrido e R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R' e R'' são como acima definido.

Em modalidades de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' e R'' são como definido sob os respectivos grupos de modalidades, porém o termo "arila" é pretendido designar fenila ou fenila monossubstituída, em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{1-6} -alcoxila, CN, CO, CHO, COOH, halogênio, OH, NH_2 , N-HR', NR'R'' e NO_2 .

Em modalidades ainda de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R' e R'' são como definido sob os respectivos grupos de modalidades, porém o termo "arila" é pretendido designar fenila ou fenila monossubstituída, em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -

alcoxila, CN, CHO, COOH, halogênio, OH, NH₂, e NO₂.

Em modalidades ainda de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos R² e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcoxila, CN, COOH, halogênio, OH, NH₂, NHR, NR'R", NO₂, HSO₂, R⁷-SO₂ e R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ R' e R" são como definido sob as respectivas modalidades. Em tais modalidades, o termo "arila" é pretendido designar fenila ou fenila monossubstituída, em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcoxila, CN, CHO, COOH, halogênio, OH, NH₂ e NO₂.

Em modalidades ainda de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos, C₁₋₆-alquila, C₁₋₉-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₉-alquenila, C₂₋₆-alquinila e C₂₋₉-alquinila podem ser opcionalmente monossubstituídos com CN, halogênio, OH, OR' NH₂, NHR', NR'R" e nitro e R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ R' e R" são como definido sob as respectivas modalidades. Em tais modalidades, o termo "arila" é pretendido designar fenila ou fenila monossubstituída, em que um átomo de hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcoxila, CN, CHO, COOH, halogênio, OH, NH₂, e NO₂.

Deve ser entendido que em modalidades ainda de mais interesse de todas aquelas acima mencionadas, R é -CH₂- ou C₂-alquila ou C₂-alquenila.

Exemplos típicos de compostos intimamente relacionados são:

ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propionico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

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

ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;

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

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

éster de etila de ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;

ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propionico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;

ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazol propanóico, opcionalmente

na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico,
opcionalmente na forma de seu éster de metila;

5 ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético,
opcionalmente na forma de seu éster de etila;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanóico,
opcionalmente na forma de seu éster de metila;

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

10 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

15 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético,
opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcio-
nalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

20 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, op-
cionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

25 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcional-
mente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcio-
nalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcio-
nalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

30 ácido 4-[4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-
oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou
metila;

- ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-il)propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;
- 5 ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético,
- 10 opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- 15 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-
- 20 oxazolacetato de etila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etila;
- 25 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
- ácido [5-(4-clorofenil)-4-feniltiazol]-2-ilpropiónico de etila;
- [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de etila;
- [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;
- 30 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;

[4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;
 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;
 5 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;

Em resumo, Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é significado incluir derivados de acordo com a fórmula I, que incluem
 10 metabólitos de Oxaprozina e pró-fármacos adequados destes, bioisósteres destes e sais farmaceuticamente aceitáveis destes incluindo um solvate do sal. Exemplos típicos de ésteres adequados são formiato, acetato, propionato, ascorbila e benzoilato. Exemplos de metabólitos de Oxaprozina são Oxaprozina substituída por hidróxi, isto é, ácido 5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2-oxazolepropanóico, ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazolpropanóico e
 15 ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-2-oxazolpropanóico como descrito em US 4.659.728.

Considerando-se fornecer formulações dermatológicas compreendendo quantidades altas de Oxaprozina completamente dissolvida ou um
 20 composto intimamente relacionado, a solubilidade dos ativos necessita ser melhorada. Um meio desse efeito é melhorar a solubilidade de Oxaprozina formando-se um sal solúvel em água de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado definido aqui. Portanto, em algumas modalidades da invenção, opcionalmente onde R⁵ é hidróxi (OH), a Oxaprozina propriamente
 25 dita ou um composto intimamente relacionado pode ser fornecido como um sal solúvel em água farmaceuticamente aceitável.

O termo "solúvel em água" é pretendido definir Oxaprozina ou um derivado desta modificado de uma maneira resultando em solubilidade de água muito mais alta do que a Oxaprozina propriamente dita, tal como 10,
 30 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400, 500, 750 e 1000 vezes mais alta. A solubilidade de Oxaprozina em água a 25°C é cerca de 1,7 mg/ml. Portanto, uma modificação solúvel em água de Oxaprozina ou um derivado desta é

pretendida denotar uma modificação resultando em uma solubilidade da Oxaprozina modificada ou composto relacionado em água a 25°C de pelo menos 50 mg/ml, tal como pelo menos 75, 100, 150, 200, 250 ou ainda pelo menos 300 mg/ml.

- 5 O termo "composto intimamente relacionado" é da mesma forma pretendido definir um sal farmaceuticamente aceitável de Oxaprozina ou do composto relacionado. Desse modo, Oxaprozina e o composto intimamente relacionado onde R⁵ é hidróxi (OH) podem ser fornecidos na forma de um único sal, como um sal de adição de base ou como um sal de adição de áci-
- 10 do, ou na forma de um sal duplo no evento onde tanto os ácidos carboxílicos livres quanto o nitrogênio do anel de oxazol formam um sal.

No presente contexto, a frase "sal farmaceuticamente aceitável" abrange um sal de adição de base derivado da reação da entidade de ácido propiônico livre com bases inorgânicas (hidróxidos) ou bases orgânicas e/ou

15 um sal de adição de ácido derivado da reação do nitrogênio de anel de oxazol básico com ácidos farmaceuticamente aceitáveis. Desse modo, poderia ser entendido que a Oxaprozina pode ser fornecida na forma de um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base ou na forma de um sal duplo de adição de ácido misturado e sal de adição de base.

- 20 Exemplos de sais de adição de base abrangem sais de Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn e Mn. Bases tipicamente orgânicas para uso na preparação de um sal de adição de base são aminas primárias, secundárias ou terciárias incluindo alquilfenilamina, amônia, 2-aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina, benetamina, benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol,
- 25 dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purina, pirrolidina, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, es-
- 30 permidina, e similares). Além disso, sais de adição de base podem ser derivados a partir da reação com aminoácidos naturais tal como com glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, me-

tionina, prolina, hidróxi prolina, histidina, omitina, lisina, arginina, serina, treonina, e fenilalanina e com aminoácidos não naturais tais como D-isômeros ou aminoácidos substituídos; guanidina, guanidina substituída em que os substituintes são selecionados a partir de nitro, amino, alquila, alquenila, alquinila, amônio ou sais de amônio substituídos e sais de alumínio.

Exemplos de sais de adição de ácido incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como ácidos hidrolóricos, hidrobrômicos, nítricos, carbônicos, monoidrogenocarbônicos, fosfóricos, monoidrogenofosfóricos, diidrogenofosfóricos, sulfúricos, monoidrogenossulfúricos, hidriódicos ou fosforosos e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não-tóxicos como acético, propiônico, isobutírico, maléico, malônico, benzóico, sucínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico, e similares. Da mesma forma incluídos são sais de aminoácidos tais como arginato e similares, e sais de ácidos orgânicos como ácidos glicurônicos ou galacturônicos e similares.

Onde Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é fornecida na forma de um sal é pretendido incluir um solvato farmacologicamente aceitável, que pode ser um hidrato (compreendendo de meio a um mol de H_2O até cerca de 10 mols de H_2O por mol de sal) ou pode compreender outros solventes de cristalização tais como álcoois.

Como mencionado, o ingrediente ativo da invenção pode ser administrado a um indivíduo através de qualquer rotina de administração que resulta na presença local do agonista na pele ou captação sistêmica.

Em modalidades comumente interessantes da invenção, a Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é administrado topicamente à pele de um indivíduo. Isto é Oxaprozina ou um medicamento desta é preferivelmente formulado para aplicação tópica à pele, tal como formulado na forma líquida ou semi-sólida (incluindo, por exemplo, ungüento, emulsão incluindo microemulsões e lipossomas, gel, linimento, pó ou *spray*) ou pode ser fornecido em combinação com um portador "finito", por exemplo, um material de não-propagação que mantém sua forma, incluindo, por exemplo, um

emplastro, bioadesivo, curativo ou bandagem. A Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado pode ser formulado na forma aquosa ou não-aquosa, tal como uma solução, emulsão, dispersão, suspensão ou ungüento.

5 A administração tópica refere-se à aplicação de uma composição dermatológica compreendendo Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado em uma concentração de 0,01 - 50,0% (p/p). A quantidade da composição dermatológica aplicada depende da duração do tratamento, da condição a ser tratada e da formulação. Em uma modalidade preferida da
10 invenção a concentração de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado na composição dermatológica é 0,1 - 20,0% (p/p). Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção a concentração na formulação é 0,5 - 10,0% (p/p).

 Considerando-se aplicar quantidades mais eficazes dos compostos ativos da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapêuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado em uma quantidade de pelo menos 0,5% em peso, mais preferivelmente de pelo menos 1% em peso, ainda mais preferivelmente de pelo
15 menos 1,5% em peso, ainda mais preferivelmente de pelo menos 2% em peso, tal como cerca de 2,5% em peso, cerca de 3% em peso, cerca de 3,5% em peso, cerca de 4% em peso, cerca de 4,5% em peso, cerca de 5% em peso, cerca de 5,5% em peso, cerca de 6% em peso ou cerca de 7% em peso.
20

25 Embora Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado seja bem tolerado na pele, pode ser considerado aplicar quantidades dos ativos que garantem tratamento seguro. Portanto, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapêuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou
30 um composto intimamente relacionado em uma quantidade menor do que 7% em peso, mais preferivelmente menor do que 6,5% em peso, ainda mais preferivelmente menor do que 6% em peso, ainda mais preferivelmente me-

nor do que 5,5% em peso, todavia ainda mais preferivelmente menor do que 5% em peso, tal como menor do que 4,5% em peso, tal como menor do que 4% em peso, ou tal como menor do que 3,5% em peso.

5 Desta maneira, em modalidades preferidas da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste em uma quantidade variando dentre 0,5 e 10% em peso, tal como entre 0,5 e 8% em peso, preferivelmente entre 0,5 e 7% em peso, tal como entre 0,5 e 6% em peso, entre 0,5 e 5,5% em peso, entre 0,5 e 5% em peso, entre 0,5 e 4,5% em peso, entre 0,5 e 4% em peso, entre 0,5 e 3,5% em peso, tal como entre 0,5 e 3% em peso. Em modalidades ainda mais preferidas da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz deve

10 compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste em uma quantidade variando entre 1 e 7% em peso, preferivelmente entre 1 e 6,5% em peso, tal como entre 1 e 6% em peso, entre 1 e 5,5% em peso, entre 1 e 5% em peso, entre 1 e 4,5% em peso, entre 1 e 4% em peso, entre 1 e 3,5% em peso, tal como entre 1 e 3% em peso. Em modalidades ainda mais preferidas da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica uma quantidade terapeuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste em uma quantidade variando

15 entre 1,5 e 7% em peso, preferivelmente entre 1,5 e 6,5% em peso, tal como entre 1,5 e 6% em peso, 1,5 e 5,5% em peso, 1,5 e 5% em peso, 1,5 e 4,5% em peso, 1,5 e 4% em peso, 1,5 e 3,5% em peso, tal como 1,5 e 3% em peso.

20 so.

Em modalidades comumente interessantes da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado em uma quantidade de cerca de 1%, de cerca de 1,5%, de cerca de 2%, de cerca de 2,5%,

30

de cerca de 3%, de cerca de 3,5%, de cerca de 4% em peso, de cerca de 4,5% peso, de cerca de 5% em peso ou de cerca de 6% em peso, preferivelmente 2,5%; 3%, 3,5% ou 4% em peso.

5 Deve ser entendido, que em usos preferidos e métodos da invenção, Oxaprozina ou o composto intimamente relacionado é o único ingrediente terapeuticamente ativo.

Entretanto, em outros usos e métodos, Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste é administrado junto com um agente de tratamento dermatológico. Este pode ser um tratamento eficaz
10 para doença dermatológica e em modalidades preferidas o uso dos dois agentes em combinação é superior aos resultados que seriam esperados com base no uso de apenas qualquer dos dois. Por exemplo, a terapia de combinação é eficaz para diminuir as dosagens de agentes dermatológicos convencionais que são normalmente prescritos como uma mono-terapia. A administração de dosagens mais baixas de agentes de tratamento convencionais fornece uma redução nos efeitos colaterais que correspondem a tais agentes convencionais.
15

Portanto, usos e métodos da invenção também compreendem a administração de um agente de tratamento dermatológico.

20 Exemplos típicos de agentes de tratamento dermatológicos são anti-histamínicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-fúngicos, agentes anti-prurido, agentes anti-viróticos, agentes para combater parasitas, agentes anti-inflamatórios esteróides, agentes anti-inflamatórios não-esteróides, agentes anestésicos, agentes ceratolíticos, agentes para combater radicais
25 livres, agentes de quelação de metal, agentes anti-caspa, agentes vulgares anti-acne, antagonistas de bradicinina ou substância P ou inibidores de NO-sintase.

A invenção é também descrita pelos exemplos.

O Exemplo 1 descreve uma formulação típica de uma composição dermatológica de Oxaprozina na forma de seu sal solúvel em água (sal
30 de mono-etanolamina) e a formação do sal solúvel em água de Oxaprozina.

Os Exemplos 2, 3 e 4 demonstram o efeito benéfico de aplicação

tópica de Oxaprozina (como um sal solúvel em água) no tratamento de prurido associado com dermatite de contato, dermatite atópica, inflamação de mordida de inseto e psoríase, respectivamente.

O Exemplo 5 demonstra as novas propriedades farmacológicas de Oxaprozina, que não podem ser demonstradas para Bufexamac que apenas inibe a enzima PDE-IV.

O Exemplo 6 demonstra o efeito significativo de Oxaprozina na prevenção e tratamento de dermatite de contato experimental de uma maneira relacionada à dose e com efeito mais forte do que observado com 17-valerato de betametasona.

O Exemplo 7 demonstra que Oxaprozina é capaz de inibir a formação de edema na orelha em um modelo de dermatite de contato experimental, porém que nenhum efeito pode ser observado para Bufexamac.

O Exemplo 8 demonstra que Oxaprozina é segura quando aplicada topicamente à pele e não causa reações de sensibilização, foto toxicidade ou irritação dérmica aguda mesmo quando aplicada em dose alta.

O Exemplo 9 demonstra que uma emulsão de Oxaprozina (Exemplo 1) tem boa tolerância cutânea mesmo quando aplicada consecutivamente em uma concentração de 5% durante 28 dias.

Os Exemplos 10 e 11 referem-se à avaliação clínica do efeito de Oxaprozina no tratamento de eczema das mãos e dermatite de contato, respectivamente.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Uma composição farmacêutica tópica de acordo com a invenção foi preparada dissolvendo-se 2,5% ou 5,0% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina na fase de água da emulsão tópica com a seguinte composição (p/p):

Fase hidrofóbica

30	Tween 80® (Monooleato de sorbitano de polioxietileno)	1%
	Span 60® (emulsificador do tipo éster de sorbitano)	2%
	Triglicerídeos de cadeia média (MCT)	20%

Petrolato, branco	10%
Parafina, leve	10%
Cetanol	4%

Fase hidrofílica

5	Sal de monoetanolamina de oxaprozina	2,5%
	Água	42,5%
	Goma xantana	0,5%
	Glicerol	2%
	Propilenoglicol	2%
10	Álcool benzílico	0,5%

A emulsão foi preparada primeiro aquecendo-se a fase lipofílica e alguma de fase hidrofílica (goma xantana e água) a 70 graus Célsius, e misturando-as. A fase hidrofílica restante é aquecida a 50°C e adicionada subsequêntemente resfriando-as sob agitação.

15 O sal de monoetanolamina foi preparado de acordo com o seguinte método vantajoso:

10,0 g de Oxaprozina foram dissolvidos em 230 ml de acetato de etilo sob aquecimento suave.

20 2,3 g de monoetanolamina foram dissolvidos em 30 ml de acetato de etila e adicionados à solução de Oxaprozina sob agitação. Depois de alguns segundos uma precipitação significativa poderia ser observada. A solução foi permitida resfriar durante 60 minutos e o sal foi coletado por filtração e secado.

Exemplo 2

25 Um indivíduo do sexo masculino de 71 anos de idade sofreu de dermatite de contato irritante durante mais do que 5 anos. A dermatite ficou normalmente situada nas pernas. Os sintomas da dermatite foram eritema, esfoliação e prurido significantes.

30 Durante os últimos 5 anos o indivíduo tem regularmente sido tratado com esteróides tópicos fortes com um efeito terapêutico relativamente bom no eritema, porém sem efeito à curto prazo no prurido. Durante um agravamento da dermatite associada com uma coceira forte, o indivíduo ini-

ciou um tratamento com a emulsão de acordo com o exemplo 1 contendo 5,0% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina. O indivíduo experimentou um alívio imediato e completo do prurido 20 minutos depois da aplicação da emulsão do exemplo 1. Para manter este nível de eficácia, o indivíduo teve

5 que reaplicar a emulsão diariamente três vezes no primeiro dia e duas vezes diariamente durante as próximas duas semanas, onde o eritema e esfoliação foram gradualmente reduzidos. Depois de 14 dias de tratamento o eritema desapareceu completamente e o tratamento foi interrompido. Duas semanas depois o eritema ainda não tinha reaparecido. Isto indica um efeito terapêutico

10 surpreendentemente bom não apenas no prurido, mas da mesma forma na doença subjacente.

Uma menina de 3½ anos de idade estava sofrendo de dermatite atópica durante pelo menos 2 anos. A dermatite estava presente na face e em mais do que 30% do corpo e foi caracterizada por eritema e prurido extenso. O indivíduo foi periodicamente tratado com ungüento de hidrocortisona ou creme de *pimecrolimus* com algum efeito sobre o eritema, porém sem

15 efeito à curto prazo no prurido.

Durante um agravamento da dermatite com prurido extenso, o indivíduo foi tratado com a emulsão de acordo com o exemplo 1 contendo

20 2,5% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina. 15 minutos depois da aplicação da emulsão, o indivíduo experimentou um alívio completo do prurido, que durou 8 horas. Durante a semana seguinte, o tratamento foi repetido quando necessário, 1 - 3 vezes diariamente e toda vez que uma recuperação completa de prurido fosse observada. Durante a semana de tratamento

25 uma melhoria significativa de eritema foi observada indicando um efeito terapêutico surpreendentemente bom não apenas no prurido, porém da mesma forma na doença subjacente.

Exemplo 3

Uma mulher de 37 anos de idade, que previamente experimentou inflamação por mordida de inseto na pele com prurido e edema como

30 sintomas predominantes, foi tratada com a emulsão de acordo com o exemplo 1 contendo 2,5% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina seguindo

uma mordida de inseto por um mosquito. Este tratamento aliviou completamente o prurido depois de 20 minutos de aplicação da emulsão e o edema desapareceu durante a noite. Contrariamente, o tratamento de ataques de mosquito prévios com ungüento de hidrocortisona não reduziu satisfatoriamente o prurido e edema.

Exemplo 4

Um indivíduo masculino de 32 anos de idade sofreu de psoríase de placa durante mais do que dois anos. A doença foi visível nos cotovelos com eritema, esfoliação e prurido significantes. Durante um agravamento dos sintomas o indivíduo iniciou uma semana de tratamento duas vezes diariamente com a emulsão de acordo com a reivindicação 1 contendo 5,0% do sal de monoetanolamina da Oxaprozina. O indivíduo experimentou um alívio imediato e significativo de prurido depois do primeiro tratamento. Este nível de eficácia foi mantido durante a semana inteira de tratamento. Além disso, uma redução significativa de eritema e esfoliação foi observada. Novamente, isto indicou um efeito terapêutico surpreendentemente bom não apenas no prurido, mas da mesma forma na doença subjacente.

Exemplo 5

O potencial anti-inflamatório de Oxaprozina foi determinado avaliando-se a atividade inibidora de Oxaprozina contra as enzimas *Fosfodiesterase PDEIV*, *Proteína Tirosina Cinase SYK* e *Proteína Tirosina Cinase ZA70* (ZAP-70). Os ensaios de enzima foram conduzidos por MSD Pharma Services.

A seguinte concentração de Oxaprozina (como o sal de monoetanolamina) resultou em 50% de inibição das seguintes enzimas (IC₅₀);

Enzima	MDS Pharma Service Nº:	IC ₅₀
Fosfodiesterase PDE IV	154000	22 µM
Proteína Tirosina Cinase, SYK,	155761	28 µM
Proteína Tirosina Cinase, ZA70 (ZAP-70)	155987	38 µM

Em comparação, Bufexamac apenas exibe efeito inibidor sobre a enzima PDE-IV.

Exemplo 6

A avaliação quanto ao Efeito Anti-inflamatório na Oxazolona induziu Ensaio de Edema na Orelha do Camundongo.

5 A atividade anti-inflamatória de Oxaprozina foi avaliada para administração tópica de Oxaprozina a oxazolona induziu inflamação na orelha em camundongos. Este método de avaliação é geralmente empregado por avaliação e estimativa de fármacos anti-inflamatórios, em particular com respeito à inflamação vista em dermatite de contato. Valerato de Betametasona-17 foi empregado como o controle positivo.

10 A Oxaprozina na forma do sal de monoetanolamina foi administrada topicamente como uma diluição em acetona em uma quantidade de 250-1000 µg/orelha. Betametasona foi administrada topicamente em quantidades de 20 µg/orelha. Betametasona foi aplicada na forma comercial valerato de Celeston ® 0,1%.

15 Procedimento Teste

Dia 0

Todos os grupos foram imunizados com 20 µl de oxazolona, 1,6% em etanol 96% (p/v) na a orelha esquerda e na direita.

Dia 7

20 As espessuras de orelha de todos os camundongos em ambos os lados esquerdo e direito foram medidas com um padrão de medida eletrônico. Todos os grupos foram desafiados com 20 µl de oxazolona (1,6% em etanol 96% (p/v)) na orelha esquerda e na orelha direita. O veículo (acetona) ou soluções de artigo teste foram administrados 20 minutos antes e 20 minutos depois do desafio de oxazolona.

Dia 8

24 horas depois do desafio de oxazolona a espessura da orelha de todos os camundongos foi medida com um padrão de medida eletrônico.

Os grupos, doses e números de animais serão como segue:

Grupo	Fármaco	Dose	Números de animais
1	Veículo, acetona,	-	1 - 10
2	Oxaprozina de Monoetanolamina	1000 µg/ orelha	11 - 20
3	Oxaprozina de Monoetanolamina	500 µg/ orelha	21 - 30
4	Oxaprozina de Monoetanolamina	250 µg/ orelha	31 - 40
5	17-Valerato de Betametasona	20 µg/orelha	41 - 50

As espessuras médias das orelhas e desvios padrões foram calculadas. O inchaço da orelha foi calculado como a diferença entre as espessuras da orelha dia 7 e dia 8. A inibição percentual do inchaço da orelha foi avaliada como a diferença entre o inchaço de orelha médio do grupo 1 e o inchaço de orelha médio de grupos 2 a 5 expressos em percentual.

Estatísticas

Diferenças no inchaço de orelha entre o grupo tratado com veículo e os outros grupos foram testados quanto à significância empregando um método estatístico não-paramétrico de análise, o teste U de Mann-Whitney. O nível requerido de significância foi $p < 0,05$.

Resultados

O desafio de oxazolona causou uma inflamação nas orelhas, que foi significativa no grupo tratado com veículo depois de 24 horas uma vez que as orelhas estavam inchadas e vermelhas claras. Os artigos teste a até certo ponto preveniram a reação. Nenhuma reação adversa a quaisquer dos artigos teste foi observada.

Inchaço na Orelha

As várias concentrações dos artigos teste inibiram o inchaço na orelha como mostrado na tabela abaixo:

Fármaco	Dose	% de inibição de inchaço na orelha	Teste U de Mann-Whitney
Veículo, acetona,	-	-	-
Oxaprozina de Monoetanolamina	1000 µg/orelha	95	$P < 0,001$
Oxaprozina de Monoetanolamina	500 µg/orelha	77	$P < 0,001$

Fármaco	Dose	% de inibição de inchaço na orelha	Teste U de Mann-Whitney
Oxaprozina de Monoetanolamina	250 µg/orelha	53	P < 0,001
17-valerato de Betametasona	20 µg/orelha	66	P < 0,001

Conclusão

O sal de monoetanolamina de Oxaprozina da invenção exibiu uma inibição altamente significativa e dependente de dose de inchaço de orelha. A inibição observada com a dose mais alta foi significativamente mais forte do que a inibição obtida com 17-valerato de Betametasona em seu nível de dose clinicamente empregado.

Os dados indicam que o sal de monoetanolamina de Oxaprozina da invenção tem um efeito supressor forte sobre dermatite de contato.

Exemplo 7

A comparação de Oxaprozina e Bufexamac na Oxazolona induziu Ensaio de Edema de Orelha de Camundongo.

A atividade anti-inflamatória de Oxaprozina em comparação a Bufexamac foi avaliada empregando o mesmo método de teste como descrito no Exemplo 6. Ambos os artigos teste foram aplicados em uma dose de 500 µg/orelha e dissolvidos em etanol 96%. Betametasona, como o controle positivo foi administrado topicamente em quantidades de 20 µg/orelha.

Resultados:

Oxaprozina mostrou para inibição estatisticamente significativa da formação de edema de orelha, porém Bufexamac não inibiu de modo algum a formação de edema na orelha.

Exemplo 8

Irritação dérmica aguda

Uma amostra de oxaprozina como o sal de monoetanolamina foi preparada em duas concentrações (2,5% e 5% em peso) por diluição com água e testada quanto a irritação dérmica aguda.

Procedimento:

A amostra foi aplicada em uma dose de 0,5 mL, em uma área da

pele não danificada do flanco direito de cada animal. O emplastro foi posto na posição com uma tira de fita adesiva cirúrgica.

No flanco esquerdo, uma área não tratada serviu como o controle.

- 5 As reações de pele foram avaliadas depois de 1 hora e em seguida depois de 24, 48 e 72 horas seguindo a remoção do emplastro de acordo com a seguinte escala de classificação:

Escala de classificação:

- 10 Eritema (0: Nenhum eritema, 1: Eritema leve (pouco perceptível), 2: Eritema definido, 3: Eritema moderado a severo, 4: Eritema Severo (roxo) com formação de escaras (lesões profundas) impedindo eritema de ser classificado).

- 15 Edema (0: Nenhum edema, 1: Edema muito leve (pouco perceptível), 2: Edema leve (contorno claramente definido), 3: Edema moderado (espessura), 4: Edema severo (espessura maior do que 1 mm, superfície maior do que zona de aplicação)

Resultados:

- 20 Com respeito à Oxaprozina (2,5% em peso), nenhuma reação cutânea (eritema e edema) foi observada independente do tempo de exame. Com respeito à Oxaprozina (5% em peso), apenas um eritema leve sobre a área tratada no tempo de leitura de 1 hora foi observado. Esta reação foi totalmente reversível entre o 2º e 3º dias do teste.

Fototoxicidade:

- 25 Teste para fototoxicidade é realizado para avaliar o risco de reações cutâneas na cobaia seguindo exposição à radiação ultravioleta.

Procedimento:

- 30 Oxaprozina (fornecida como seu sal de monoetanolamina) foi diluída em água para produzir soluções contendo 2,5% ou 5% em peso do sal de Oxaprozina. A solução foi aplicada em uma dose de 0,5 mL sobre o flanco da mão direita inteiro de cada cobaia. Trinta minutos depois do tratamento, os animais foram submetidos à radiações ultravioletas (UV-B primeiro e em seguida UV-A).

Os animais foram irradiados com a fonte de irradiação VLX 3W (Biotronic, Vilbert Lourmat) na Dose Eritematosa Não Máxima (M.N.E.D) 7000 J/cm² para UV-A e 150mJ/cm² para UV-B.

Resultados:

- 5 Uma avaliação macroscópica das reações cutâneas (eritema e edema) foi conduzida 24 e 48 horas depois da irradiação. Nenhuma reação cutânea macroscópica foi atribuível a foto irritação quando comparado com as reações notadas nos sítios de referência (8-Metoxipsoralen: referência positiva e produto apenas: referência negativa). Desse modo, Oxaprozina
- 10 não é fototóxica.

Sensibilização da Pele

- O teste quanto a sensibilização da pele é realizado de acordo com o método de Magnusson e Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) e de acordo com O.E.C.D. Norma N° 406 de 17 de julho de 1992, e o
- 15 método teste B.6 da Diretiva E.E.C 96/54.

Procedimento:

- Oxaprozina (fornecida como seu sal de monoetanolamina) foi diluída em água para produzir soluções contendo 2,5% em peso do sal de Oxaprozina.
- 20 As cobaias albinas da cepa Dunkin-Hartley foram expostas ao item teste depois de um período de aclimatização de pelo menos cinco dias.
- A Concentração Não Necrotizante Máxima (M.N.N.C.) foi determinada através de injeção por rotina transdérmica pelas seguintes concentrações: 2,5%, 1,25%, 0,625%, 0,3125%, 0,1562% e 0,078% diluídas em
- 25 solução salina fisiológica.
- A Concentração Não Irritante Pré-Máxima (pré-M.N.I.C.) foi determinada por aplicação do item teste sob um curativo oclusivo durante 24 horas, nas seguintes concentrações: 2,5%, 1,25%, 0,625%, 0,3125% diluídas em solução salina fisiológica.
- 30 A Concentração Não Irritante Máxima (M.N.I.C.) foi determinada inicialmente estabelecendo-se uma fase de indução por injeção intradérmica com uma solução salina fisiológica e por aplicação tópica de água destilada

seguido por uma fase restante de 18 dias. Na fase de desafio onde o item permanece sob curativo oclusivo durante 24 horas, o item teste foi aplicado à pele da cobaia Albina nas seguintes concentrações: 2,5%, 1,25%, 0,625%, 0,3125% diluídas em solução salina fisiológica.

5 Resultados:

Nenhuma reação cutânea macroscópica atribuível a alergia foi registrada durante o exame seguindo a remoção do curativo oclusivo (fase de desafio) dos animais do grupo tratado. Nenhuma reação de intolerância cutânea foi registrada em animais do grupo de controle negativo. Desse modo, sal de monoetanolamina de Oxaprozina é constatado não causar reações de sensibilização.

Exemplo 9

A tolerância cutânea de uma emulsão (Exemplo 1) contendo Oxaprozina (como o sal de monoetanolamina) 2,5% e 5% em peso, respectivamente, foi testada quanto à aplicação diária em uma dose de 2 ml por animal por dia durante 28 dias consecutivos sobre a pele não danificada de coelhos.

Exames cutâneos macroscópicos foram realizados diariamente durante os 28 dias justamente antes da aplicação diária da emulsão. Eritema de pele, edema, secura, elasticidade e espessura da dobra de pele foram avaliados.

Os resultados obtidos mostraram eritema leve e edema depois de alguns dias de tratamento porém foram totalmente invertidos antes do 19º e 10º dias, respectivamente. A secura foi muito notada no princípio do tratamento e foi da mesma forma observado leve engrossamento da dobra da pele. O investigador concluiu que a emulsão, igualmente em 2,5% e 5% de concentração, apresentou boa tolerância cutânea dérmica depois da aplicação repetida durante 28 dias.

Exemplo 10

A eficácia de Oxaprozina ou um composto relacionado para tratar e prevenir eczema das mãos pode ser testada em um tratamento cego com a preparação de estudo ou veículo duas vezes diariamente durante 4

semanas em 2 grupos de tratamento com dermatite das mãos crônica. A metade dos pacientes será tratada com uma formulação em creme de Oxaprozina, por exemplo sal de monoetanolamina de Oxaprozina em uma concentração de 2,5% e a segunda metade com o veículo em creme. A avaliação clínica será realizada no dia 1 antes do primeiro tratamento (linha de referência) e depois de 1, 2, 3 e 4 semanas de tratamento. Adicionalmente, os pacientes responderão um questionário para determinação do Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia, uma avaliação global de pacientes será realizada. A dosagem a ser aplicada é aproximadamente 25 mg por dia e as quantidades de dosagem totais em aproximadamente 700 mg.

A avaliação clínica pode ser feita de acordo com o sistema de classificação de HECSI que é uma avaliação objetiva e precisa da severidade do eczema das mãos. Isto incorpora igualmente a extensão e a intensidade da doença. Cada das mãos é dividida em cinco áreas (pontas do dedo, dedos (menos as pontas), palmas, atrás da mão e pulsos). Para cada uma destas áreas a intensidade de cada dentre sinais clínicos, eritema, induração/papulação, vesículas, fissura, esfoliação e edema é classificada na seguinte escala de quatro pontos:

0 = nenhuma mudança de pele, 1 = doença suave, 2 = moderada, 3 = severa

Para cada local (total de ambas as mãos) um escore de 0 a 4 é determinado quanto à extensão de sintomas clínicos com respeito ao percentual da área afetada:

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

Finalmente, o escore determinado quanto à extensão em cada local é multiplicado pela soma da intensidade de cada característica clínica (Eritema (E), Infiltração/papulação (I), Vesículas (V), Fissuras (F), Esfoliação (S), Edema (O)).

Exemplo 11

A eficácia de Oxaprozina ou um composto relacionado para tratar e prevenir dermatite de contato pode ser avaliada clinicamente em humanos em um estudo duplo cego controlado aleatorizado empregando as

5 pessoas teste com alergia a níquel conhecida e com pele saudável na área teste. De acordo com um procedimento padrão, pelo menos três campos teste de pele saudável localizados na parte de trás são nomeados a cada pessoa teste, em que a alergia de campos é provocada por aplicação de vaselina de sulfato de níquel II e o medicamento teste é aplicado para testar a eficácia. O medicamento teste pode ser uma formulação em creme de Oxaprozina, por exemplo, sal de monoetanolamina de Oxaprozina em uma concentração de 2,5% ou 5% onde a dose diária aplicada no campo teste é aproximadamente 15 mg e 40 mg, respectivamente. Como controle positivo 10 pode ser empregado Creme de 17-valerato de Betametasona 0,1%, onde a dose diária aplicada é aproximadamente 0,6 mg de betametasona/dia. Além disso, o veículo livre de ingrediente ativo é da mesma forma testado. No dia 1, medicamento de estudo, controle positivo e veículo são aplicados para testar os campos (= pré-tratamento) em que aproximadamente 200 µl de 15 cada preparação de estudo serão aplicados aos campos teste respectivos, por exemplo, empregando-se câmaras teste especiais (Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finland, 18 mm de diâmetro interno).

No dia consecutivo, os campos testes pré-tratados serão tratados com duas concentrações de vaselina de sulfato de níquel II para induzir 20 uma reação alérgica ou com vaselina durante 1 hora. O tratamento com as concentrações diferentes de vaselina de sulfato de níquel II será realizado em uma área menor no meio dos campos testes pré-tratados definidos empregando câmaras de teste menores, por exemplo, Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finland, 12 mm de diâmetro interno. Aproximadamente 30 µl de 25 vaselina de sulfato de níquel II ou vaselina serão empregados. Depois desta indução, a eficácia do tratamento preventivo com as preparações de estudo será avaliada. Nos dias de estudo 4 a 7, os campos testes serão tratados como descrito durante dia 1 com as preparações de estudo uma vez por dia para avaliar a eficácia no tratamento de dermatite de contato. A extensão do 30 prejuízo de barreira epidérmica medida por TEWL, vermelhidão da pele medida por cromametria e condição de pele clínica avaliada por classificação serão determinadas. Além disso, a fotodocumentação será realizada. A ava-

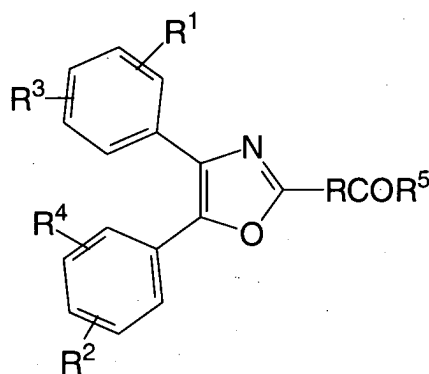
liação clínica será realizada de acordo com a seguinte contagem:

0 = nenhuma reação, 1 = eritema, porém nenhuma induração, 2 = eritema, induração, possíveis pápulas discretas, 3 = eritema, induração, pápulas, vesícula, 4 = eritema, induração, vesícula de confluência.

- 5 A perda de água transepidermica (evaporimetria) é um método não-invasivo amplamente empregado para avaliação de prejuízo da pele. A epiderme de pele intacta saudável representa uma barreira que minimiza a perda de água externa. Qualquer prejuízo desta barreira resulta em um aumento da permeabilidade a água com um aumento correspondente de
- 10 TEWL. Valores de TEWL aumentados serão esperados nos campos testes lesionais em indivíduos com reações alérgicas induzidas pelo tratamento com vaselina de sulfato de níquel II.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a preparação de um medicamento formulado para administração tópica à pele para o tratamento de uma doença dermatológica inflamatória em um indivíduo, em que o composto intimamente relacionado é definido pela fórmula geral I:



e em que

- R é selecionado a partir de C₁₋₃-alquila, C₂₋₃-alquenila e C₂₋₃-alquinila e R é opcionalmente derivado por substituição de um átomo de hidrogênio com CN, halogênio OH, NH₂ e NO₂;

R¹ e R² independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcoxila, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, CN, halogênio, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R'', NO₂, HSO₂ e R⁷-SO₂;

- 15 R³ e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila;

R⁵ designam radicais selecionados a partir de OH, OR⁶, NH₂, NHR', NR'R'', SH e SR⁶;

- 20 R⁶ designam radicais selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila e arila;

R⁷ designam radicais selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, arila, NH₂, NHR' e NR'R'';

R' e R'' designam o mesmo ou diferente grupo selecionado a partir de C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila; e

- 25 "arila" significa fenila ou fenila mono-substituída em que um

hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcoxila, CO, CHO, CN, halogênio, OH, NH₂ e NO₂;

5 e em que o oxigênio do anel de oxazol é opcionalmente substituído com enxofre (S) para fornecer um anel de tiazol.

2. Uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica para o tratamento de prurido na pele de um indivíduo, em que o composto intimamente relacionado é
10 definido pela fórmula geral I de acordo com a reivindicação 1 e em que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', arila e bioisóstere são como definido na reivindicação 1.

3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que prurido está associado com ou causado por uma doença dermatológica.
15

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que prurido é causado por ou associado com uma reação de hipersensibilidade na pele.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo IV na pele.
20

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo I na pele.

25 7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que prurido está associado com ou causado por uma doença dermatológica selecionada do grupo que consiste em inflamação de mordida de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foli- culite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurigo nodular, sar-
30 na, queimadura de sol e urticária.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que prurido está associado com eczema asteatótico, prurido senil, der-

matite de estase, psoríase, dermatite seborréica e seborréia.

9. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 ou 2, em que prurido está associado com ou causado por medicamentos sistêmicos.

5 10. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 ou 2, em que prurido está associado com ou causado por exposição à água.

10 11. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 ou 2, em que prurido está associado com uma doença sistêmica selecionada a partir do grupo que consiste em diabetes, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestase intraepática, icterícia obstrutiva, cirrose biliar primária, colestase induzida por fármaco, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia vera, deficiência de ferro, Doença de Hodgkin, Micose fungóide, Linfossarcoma, leucemia Crônica, Mileomatose, Paraproteinemia, doença de Mastócito, HIV, linfoma de célula T, leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de
15 Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica, distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores cerebrais.

20 12. Uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a preparação de um medicamento formulado para administração tópica à pele para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas selecionados a partir do grupo que consiste em prurido, eritema, edema e esfoliação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica.

25 13. Uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas selecionados a partir do grupo que consiste em prurido, eritema, edema e esfoliação em um indivíduo tendo
30 uma doença dermatológica.

14. Uso de acordo com quaisquer uma das reivindicações 12 ou 13, em que a doença dermatológica é psoríase.

15. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o medicamento formulado para administração tópica à pele compreende uma quantidade de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal destes que varia entre 0,5% e 10% em peso.

5 16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que o medicamento compreende uma quantidade da Oxaprozina ou composto intimamente relacionado ou um sal deste de cerca de 2,5% em peso.

10 17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que o medicamento compreende uma quantidade da Oxaprozina ou composto intimamente relacionado ou um sal deste de cerca de 5% em peso.

15 18. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que a Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é fornecido na forma de um sal solúvel em água.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o composto intimamente relacionado é selecionado a partir do grupo que consiste em

20 ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

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

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

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

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

25 éster de etila de ácido 4,5-difeniloxazol-2-il)-acrílico;

 ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;

 ácido 4-(4-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

30 ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;

 ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético,

opcionalmente na forma de seu éster de etila;

ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanóico,
opcionalmente na forma de seu éster de metila;

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

5 oxazolpropionica;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

10 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético,
opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

15 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcio-
nalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, op-
cionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)]-2-
oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

20 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcional-
mente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcio-
nalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

25 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcio-
nalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido 4-[4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-
oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou
metila;

30 ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-ilpropionico, opcionalmen-
te na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propionico, opcionalmen-
te na forma de seu éster de metila;

ácido 5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

5 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

10 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

15 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacetato de etila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;

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

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

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

 ácido [5-(4-clorofenil)-4-feniltiazol]-2-ilpropiónico de etila;

 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de etila;

25 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;

 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;

30 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;

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

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

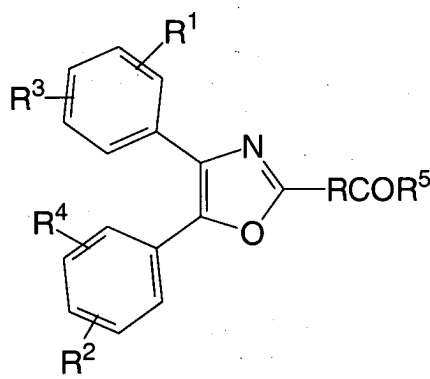
[5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de metila;

[5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;

[5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o indivíduo é um humano, um cachorro, um gato ou um cavalo.

21. Método para o tratamento ou prevenção de prurido na pele que compreende topicamente administrar à pele uma quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável deste a um indivíduo em necessidade deste, em que o
10 composto intimamente relacionado é definido pela fórmula geral I:



e em que

R é selecionado a partir de C₁₋₃-alquila, C₂₋₃-alquenila e C₂₋₃-alquinila e R é opcionalmente derivado por substituição de um átomo de hidrogênio com CN, halogênio OH, NH₂ e NO₂;

15 R¹ e R² independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcoxila, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, CN, halogênio, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R'', NO₂, HSO₂ e R⁷-SO₂;

R³ e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila;

R⁵ designam radicais selecionados a partir de OH, OR⁶, NH₂, NHR', NR'R'', SH e SR⁶;

R⁶ designam radicais selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila e arila;

25 R⁷ designam radicais selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, arila,

NH₂, NHR' e NR'R";

R' e R" designam o mesmo ou diferente grupo selecionado a partir de C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila; e

"arila" significa fenila ou fenila mono-substituída em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₁₋₆-alcoxila, CO, CHO, CN, halogênio, OH, NH₂ e NO₂;

e em que o oxigênio do anel de oxazol é opcionalmente substituído com enxofre (S) para fornecer um anel de tiazol.

10

22. Método para o tratamento ou prevenção de prurido na pele compreendendo administração sistêmica à pele de uma quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste a um indivíduo em necessidade deste, em que o composto intimamente relacionado é definido pela fórmula geral I de acordo com a reivindicação 21 e em que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R", arila e bioisóstere são como definido na reivindicação 21.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, em que prurido está associado com ou causado por uma doença dermatológica.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, em que prurido é causado por ou associado com uma reação de hipersensibilidade na pele.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, em que prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo IV na pele.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, em que prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo I na pele.

30 27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, em que prurido está associado com ou causado por doenças dermatológicas selecionadas do grupo que consiste em inflamação de mordida de

inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurigo nodular, sarna, queimadura de sol e urticária.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, em que prurido está associado com eczema asteatótico, prurido senil, dermatite de estase, psoríase, dermatite seborréica e seborréia.

29. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21 ou 22, em que prurido está associado com medicamentos sistêmicos.

30. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21 ou 22, em que prurido está associado com exposição à água.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que prurido está associado com uma doença sistêmica selecionada a partir do grupo que consiste em diabetes, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestase intraepática, icterícia obstrutiva, cirrose biliar primária, colestase induzida por fármaco, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia vera, deficiência de ferro, Doença de Hodgkin, Micose fungóide, Linfossarcoma, leucemia Crônica, Mileomatose, Paraproteinemia, doença de Mastócito, HIV, linfoma de célula T, leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica, distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores cerebrais.

32. Método para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas da pele selecionados a partir do grupo que consiste em prurido, eritema, edema e esfoliação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica compreendendo administração tópica à pele de uma quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste a um indivíduo em necessidade deste, em que o composto intimamente relacionado é definido pela fórmula geral I de acordo com a reivindicação 21 e em que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹, R¹, arila e bioisóstere são como definido na reivindicação 21.

33. Método para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas da pele selecionados a partir do grupo que consiste em prurido, eritema, edema e esfoliação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica compreendendo administração sistêmica à pele de uma quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável deste a um indivíduo em necessidade deste, em que o composto intimamente relacionado é definido pela fórmula geral I de acordo com a reivindicação 21 e em que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R', R'', arila e bioisóstere são como definido na reivindicação 21.

34. Método de acordo com quaisquer uma das reivindicações 32 ou 33, em que a doença dermatológica é psoríase.

35. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21, 22, 32 ou 33, em que a administração tópica à pele compreende uma quantidade de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste que varia entre 0,5% e 10% em peso.

36. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21, 22, 32 ou 33, em que a administração tópica à pele compreende administrar uma quantidade da Oxaprozina ou composto intimamente relacionado ou um sal deste de cerca de 2,5% em peso.

37. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21, 22, 32 ou 33, em que a administração tópica à pele compreende administrar uma quantidade da Oxaprozina ou composto intimamente relacionado ou um sal deste de cerca de 5% em peso.

38. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21, 22, 32 ou 33, em que a Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é fornecido na forma de um sal solúvel em água.

39. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21, 22, 32 ou 33, em que o composto intimamente relacionado é selecionado a partir do grupo que consiste em

ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

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

- ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;
 ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-propiónico;
 4,5-difeniloxazol-2-il)-propionamida;
 éster de etila de ácido 4,5-difeniloxazol-2-il)-acrílico;
- 5 ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico, opcional-
 mente na forma de seu éster de metila;
- ácido 4-(4-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazolpropanóico, opcionalmente
 na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico,
 10 opcionalmente na forma de seu éster de metila;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético,
 opcionalmente na forma de seu éster de etila;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanóico,
 opcionalmente na forma de seu éster de metila;
- 15 amida 4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-
 oxazolpropiónica;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-
 oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-
 20 oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-
 oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético,
 opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- 25 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcio-
 nalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, op-
 cionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)]-2-
 30 oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcional-
 mente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

5 ácido 4-[4-aminossulfonilfenil]-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-ilpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

10 ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;

 ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, 15 opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

20 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico, 25 opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)]-2-oxazolacetato de etila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etila;

 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;

30 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;

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

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

- 5 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
 ácido [5-(4-clorofenil)-4-feniltiazol]-2-ilpropiónico de etila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de etila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;
 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
- 10 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
 [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila.
- 15 40. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 21, 22, 32 ou 33, em que o indivíduo é um humano, um cachorro, um gato ou um cavalo.

RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE PRURIDO"**.

- 5 A presente invenção refere-se aos métodos e medicamentos para o tratamento de prurido em geral ou prurido causado por ou associado com doenças dermatológicas incluindo o tratamento da doença subjacente por administração tópica à pele ou por administração sistêmica a um indivíduo de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste.

Novo quadro reivindicatório (total de 26 reivindicações), incorporando as emendas às reivindicações conforme Relatório de Exame Preliminar.

REIVINDICAÇÕES

- 5 1. Uso de Oxaprozina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta para a preparação de um medicamento para o tratamento de prurido na de um indivíduo, em que o medicamento é formulado para administração tópica à pele.
2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado com ou é causado por uma doença dermatológica.
3. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido é causado por ou associado com uma reação de hipersensibilidade na pele.
- 10 4. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo IV na pele.
5. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo I na pele.
- 15 6. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado com ou causado por doenças dermatológicas selecionadas a partir do grupo consistindo em inflamação de mordida de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurigo nodular, sarna, queimadura de sol e urticária.
- 20 7. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado com eczema asteatótico, prurido sênil, dermatite de estase, psoríase, dermatite seborreica e seborréia.
8. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado com medicamentos sistêmicos.
- 25 9. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado com exposição à água.
10. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado com uma doença sistêmica selecionada a partir do grupo consistindo em diabetes, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestase intraepática, icterícia obstrutiva, cirrose biliar primária, colestase induzida por fármaco, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia vera, deficiência de
- 30

ferro, Doença de Hodgkin, Micose fungóide, Linfossarcoma, leucemia Crônica, Mileomatose, Paraproteinemia, doença de Mastócito, HIV, linfoma de célula T, leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica, distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores cerebrais.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmaceuticamente aceitável desta de 2,5% em peso.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmaceuticamente aceitável desta de 6% em peso.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 1+, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmaceuticamente aceitável desta de 7% em peso.

14. Método para tratar prurido na pele, compreendendo topicamente administrar Oxaprozina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta à pele de um indivíduo.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado com ou é causado por uma doença dermatológica.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido é causado por ou associado com uma reação de hipersensibilidade na pele.

17. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo IV na pele.

18. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido é causado por ou associado com uma reação de alergia tipo I na pele.

19. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado com ou causado por doenças dermatológicas selecionadas a partir do grupo consistindo em inflamação de mordida de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurigo nodular, sarna,

queimadura de sol e urticária.

20. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado com eczema asteatótico, prurido sênil, dermatite de estase, psoríase, dermatite seborreica e seborréia.

5 21. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado com medicamentos sistêmicos.

22. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado com exposição à água.

10 23. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado com uma doença sistêmica selecionada a partir do grupo consistindo em diabetes, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestase intraepática, icterícia obstrutiva, cirrose biliar primária, colestase induzida por fármaco, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia vera, deficiência de ferro, Doença de Hodgkin, Micose fungóide, Linfossarcoma, leu-
15 cemia Crônica, Mielomatose, Paraproteïnemia, doença de Mastócito, HIV, linfoma de célula T, leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica, distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcino-
20 ma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores cerebrais.

24. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmacêuticamente aceitável desta de 2,5% em peso.

25 25. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmacêuticamente aceitável desta de 6% em peso.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 14, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o
30 sal farmacêuticamente aceitável desta de 7% em peso.

RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE PRURIDO"**.

- 5 A presente invenção refere-se aos métodos e medicamentos para o tratamento de prurido em geral ou prurido causado por ou associado a doenças dermatológicas incluindo o tratamento da doença subjacente por administração tópica à pele ou por administração sistêmica a um indivíduo de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TRATAMEN-
TO OU PREVENÇÃO DE PRURIDO"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma invenção farmacológica. A
5 invenção fornece métodos e medicamentos para o tratamento de prurido em
geral ou prurido causado por ou associado a vários eventos, tais como uma
doença dermatológica. O tratamento ou prevenção de prurido em um indiví-
duo compreendendo administração sistêmica ou tópica de Oxaprozin ou um
composto intimamente relacionado ou um sal deste ao referido indivíduo.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Prurido (coceira) é um sintoma predominante associado a uma
plethora de doenças de pele, porém pode também ser devido a causas sistê-
micas, tais como icterícia obstrutiva, doença renal crônica, doença endócri-
na, certas malignidades, e de reações de hipersensibilidade de droga. O pru-
15 rido pode ser definido subjetivamente como uma sensação usualmente de-
sagradável, não-adaptável, localizada na pele, que elicia uma resposta fisio-
lógica resultando no desejo de coçar. A sensação de coceira varia significan-
temente, variando de queimação, através de ferroada, a sensações de raste-
jamento de insetos sobre a pele. Os pruridos persistentes podem compromete-
20 ter a eficácia da pele como uma barreira protetora e causa um sério dano de
qualidade de vida. Além disso, o comportamento de coçamento é socialmen-
te inválido.

Acredita-se que as sensações de coceira podem resultar da ati-
vação de terminações nervosas livres localizadas na junção dérmica - epi-
25 dérmica por diferentes mediadores inflamatórios, tais como estimulação re-
sultante da liberação localizada de histamina, bem como outros mediadores,
tais como peptídeos vasoativos, encefalinas, substância P, e prostaglandi-
nas. Além disso, o CNS é também suposto desempenhar um papel na per-
cepção de coceira. Portanto, ambos os mecanismos periférico e central pa-
30 recem desempenhar um papel no alívio de prurido.

Desse modo, um mecanismo farmacológico simples não pode
explicar todas as causas de prurido. A histamina liberada pelos mastócitos

pode causar prurido em pessoas sofrendo de urticária e outras reações alérgicas. A serotonina parece ser um componente chave do prurido que ocorre com diversas doenças, incluindo policitemia rubra, uremia, colestasia e linfoma, e de prurido associado com morfina. Os inibidores de serotonina tais como ciproheptadina (Periatin), pizotifen, paraxetina (Paxil), e ondasetron (Zofran) têm se provado eficaz em tratamento de diversas destas condições pruríticas. Os opióides disparam prurido em pacientes recebendo injeções intra-espinhais de narcóticos. Injeções de opióide intravenosa e intradérmica, também podem induzir coceira. Os antagonistas de narcótico foram usados bem-sucedidamente para aliviar prurido em pacientes com colestasia. A dermatite atópica parece envolver uma liberação imunomediada de citocinas e outros agentes pró-inflamatórios.

Prurido foi recentemente reclassificado por Twycross et al., (Quart. J. Med. 2003; 96: 7-26) como abrangendo quatro diferentes classes denominadas *pruritoceptivo* (devido às condições dermatológicas como exposição à escabiose e fungos), *neuropático* (devido a lesões de trilhas aferentes do sistema nervoso, por exemplo, neurite periférica, tumores cerebrais, esclerose múltipla), *neurogênico* (devido a mediadores de ação central tais como administração de opióides) e *psicogênico*.

Atualmente, fármacos anti-prurido eficazes não estão disponíveis por que mesmo o uso de esteróides fortes não alivia eficazmente o prurido associado com diversas doenças de pele tais como dermatite atópica e dermatite de contato. O único tratamento eficaz disponível para prurido é anti-histaminas, que são apenas relevantes para prurido alérgico derivado de histamina e, além disso, tem efeitos colaterais sedativos. A maioria dos pacientes sofrendo de prurido tem outra etiologia e não respondem às anti-histaminas. Uma vez que não existe nenhum tratamento eficaz para a maioria dos sofrendores de prurido, existe uma grande necessidade inadequada nesta indicação.

Foi atualmente descoberto que a Oxaprozina, que até agora foi reconhecida como um fármaco antiinflamatório não esteroide (NSAID), eficazmente inibe as enzimas proteína tirosina cinase Syk, proteína tirosina

cinase ZAP-70 e fosfodiesterase IV (PDE-IV) em doses farmacologicamente relevantes e, eficazmente, reduz os sintomas e inflamação em um modelo animal de dermatite de contato.

É geralmente admitido que o termo "fármacos antiinflamatórios não esteroidais" é usado para descrever compostos com uma fórmula molecular com base em um anel de benzeno ou fenol substituído e cujas ações farmacológicas principalmente são relacionadas à inibição da enzima ciclooxigenase-1 (Cox-1) e em alguma extensão também à inibição de ciclooxigenase-2 (Cox-2) (veja Greaves MW. *Pharmacology and significance of non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of skin diseases. J Am Acad Dermatol* 1987 April;16(4): 751-64). Ao passo que as prostaglandinas derivadas de Cox-1 não são produzidas na pele, a enzima Cox-2 produz prostaglandinas em sítios de inflamação para cujas razões o objetivo de terapia antiinflamatória farmacológica no passado foi inibir prostaglandinas derivadas de Cox-2.

Entretanto, como descrito pelo presente inventor, Oxaprozina tem um perfil fármaco-dinâmico e seguro bastante diferente em comparação a outros NSAIDs conhecidos.

As atividades enzimáticas de cada das enzimas proteína tirosina cinase Syk, proteína tirosina cinase ZAP-70 e fosfodiesterase IV (PDE-IV) são etapas cruciais no processo inflamatório e operam em um nível hierárquico muito elevado do que a trilha de ciclooxigenase. Portanto, a Oxaprozina interfere com as trilhas cruciais múltiplas nas cascata inflamatória, que torna este fármaco muito mais promissor como um candidato antiinflamatório, em particular com respeito ao tratamento de doenças dermatológicas inflamatórias, tais como eczemas, do que anteriormente esperado.

As proteína tirosina cinases Syk e ZAP-70 são uma classe de enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato de ATP para um resíduo de tirosina localizado sobre um substrato de proteína. Elas medeiam a resposta de sinalização primeiramente detectável do processo de inflamação na ativação de mastócitos, células T e células B induzindo a múltiplas cascatas de reações pró-inflamatórias. Proteína tirosina cinase Syk está en-

volvida nas respostas celulares para desgranulação, síntese mediadora de lipídio e produção de citocina em células inflamatórias, e supõe-se que proteína tirosina cinase Syk tome parte em reações alérgicas ou inflamatórias através do controle das funções de mastócito, basófilos, e eosinófilos. A proteína tirosina cinase ZAP-70 é requerida para desenvolvimento de célula T e função de receptor de antígeno de célula T.

As enzimas PDE-IV pertencem à família de fosfodiesterases (PDE's) que são responsáveis pela hidrólise de monofosfato de adenosina e guanosina cíclicas intracelulares (cAMP e cGMP, respectivamente). A fosfodiesterase tipo IV é uma enzima específica de cAMP localizada em células do músculo liso das vias aéreas bem como em células imunes e inflamatórias. A enzima tipo IV é uma enzima fundamental na hidrólise de cAMP em mastócitos, basófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos.

Além disso, além dos sistemas de enzima reconhecidos pelo presente inventor, a Oxaprozina inibe igualmente anandamida hidrolase (uma amida hidrolase de ácido graxo) em neurônios e ativação de NF-kappaB em células inflamatórias. Oxaprozina da mesma forma induz apoptose de monócitos ativados de uma maneira dependente da dose (*Dallegri, Franco. A review of the emerging profile of the antiinflammatory drug oxaprozin. Expert Opin Pharmacother Maio de 2005; 6(5): 777-85*).

Obviamente, o presente inventor reconheceu o potencial farmacológico muito grande de Oxaprozina, pelo menos com respeito ao tratamento de doenças dermatológicas, visto que este único composto é capaz de modificar várias trilhas cruciais e principais da resposta imunológica *in vivo*, que normalmente exige a administração de vários compostos para obter o mesmo efeito.

Enquanto Oxaprozina e NSAIDs foram por muito tempo empregados no tratamento de doenças inflamatórias sistêmicas, como osteoartrite e artrite reumatóide, a utilidade de Oxaprozina no tratamento de doenças dermatológicas inflamatórias, tais como eczemas, não foi enfatizada ou demonstrada anteriormente.

Alguns NSAIDs foram sugeridos e desenvolvidos para o trata-

mento de doenças dermatológicas específicas. A serem mencionados são ácido acetilsalicílico, indometacina e parfenac (comercializado como bufe-xamac®) que foram por muito tempo empregados no tratamento de doenças dermatológicas. Ácido acetilsalicílico foi empregado no tratamento de prurido em eczema atópico; indometacina foi empregado no tratamento de pele queimada pelo sol; e parfenac foi empregado no tratamento de eczema, dermatite e prurido perianal (*Greaves MW. Pharmacology and significance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of skin diseases, J Am Acad Dermatol* Abril de 1987;16(4): 751-64).

10 Ácido salicílico foi empregado no tratamento de psoríase (*Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. Clin Exp Dermatol* Maio de 1986;11(3): 260-2) e no tratamento de prurido (*Thomsen JS, Simonsen L, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J. The effect of topically applied salicylic compounds on serotonin-induced scratching behaviour in hairless rats. Exp Dermatol* Agosto de 2002; 11(4): 370-5).

15 Indometacina topicamente aplicada foi mostrado responder em um modelo animal de dermatite de contato (*Lowe NJ, Virgadamo F, Stoughton RB. Antiinflammatory properties of a prostaglandin antagonist, a corticosteroid and indomethacin in experimental contact dermatitis. Br J Dermatol* Abril de 1977; 96(4): 433-8) e tratamento tópico com flubiprofeno reduz a inflamação da pele humana (*Black AK, Hensby CN, Greaves MW. The effect of topical flurbiprofen on human skin inflammation [proceedings]. Br J Clin Pharmacol* Janeiro de 1980; 9(1): 125P).

25 Entretanto, alguns NSAIDS, não mostraram qualquer capacidade nítida de tratar a inflamação de certas doenças de pele. Por exemplo, um estudo demonstra que indometacina topicamente aplicada tem efeito inferior no alívio do eritema e edema na inflamação moderada a severa depois do tratamento com crioterapia. Em comparação, a aplicação tópica do esteróide, propionato de clobetasol, provou ter efeito (*Humphreys F, Spiro J. The effects of topical indomethacin and clobetasol propionate on post-cryotherapy inflammation. Br J Dermatol* Maio de 1995;132(5): 762-5). Green e Shuster demonstram que indometacina a 1% tópica não teve nenhum efeito

sobre psoríase de placa estável crônica em estudos humanos (Green CA, Shuster S. *Lack of effect of topical indomethacin on psoriasis. Br J Clin Pharmacol* Setembro de 1987;24(3): 381-4).

Infelizmente, o uso tópico de vários NSAIDs está associado com efeitos colaterais cutâneos significantes. Por exemplo, Bufenamac é comercializado para o tratamento de prurido e alergia de contato, mas o próprio composto é informado causar alergia de contato. Além disso, é informado que aspirina e indometacina podem induzir reações urticárias, considerando que piroxicam pode levar à dermatite fotoalérgica ou fototóxica. Cetoprofeno e Bufenamac são reconhecidos como alergênicos de contato principais (Gebhardt M e Wollina U. *Cutaneous side-effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) in Z Rheumatol* Novembro de 1995; 54(6): 405-12). Diclofenaco é outro NSAID que está associado com efeitos colaterais cutâneos quando topicamente aplicado pelo fato de que dermatite de contato do tipo irritante pode se desenvolver (Rivers JK e McLean DI. *An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol* Outubro de 1997;133(10): 1239-42).

Desse modo, as descobertas do presente inventor são bastante surpreendentes porque ao contrário de outros NSAIDs empregados, Oxaprozina é constatada ser muito eficaz e segura no tratamento de doenças dermatológicas. Considerando a presente invenção e o tratamento de tecido inflamado da pele, Oxaprozina não deve mais ser considerada como um NSAID típico, porque suas propriedades farmaco-dinâmicas principais pertinentes à pele inflamada não incluem inibição de ciclooxigenase (Cox-1/Cox-2). Na realidade, Oxaprozina é um dos NSAIDs com atividade inibidora de Cox-2 mais inferior e seletividade para inibição de Cox-2 (Kawai S. *Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastrointestinal complications of various non-steroidal antiinflammatory drugs. A clinical consideration. In Inflamma. Res. Supplement 2* (1998) S102-S106). Desse modo, o presente inventor acredita que Oxaprozina não pertence ao grupo de inibidores de Cox-2.

Os pedidos de patente, US2005014729 e WO05009342 (ambos

de Pharmacia Corporation) referem-se aos métodos para tratar doenças dermatológicas, preferivelmente acne, administrando-se um inibidor de Cox-2. O ensino técnico constatado aqui envolve o tratamento de doenças de pele administrando-se um inibidor de Cox-2. É também ensinado que qual-
5 quer composto tendo inibição de Cox-2 pode ser empregado e que tais compostos preferivelmente são inibidores de Cox-2 seletivos, mas que NSAIDs podem da mesma forma ser aplicados. Uma lista exaustiva de NSAIDs é mencionada em US2005014729 e WO05009342 e inclui Oxaprozina. Entretanto, as descrições em US2005014729 e WO05009342 são obscuras e
10 ambíguas na natureza e os pedidos fracassam ao ensinar a utilidade específica de Oxaprozina para o tratamento de doenças de pele. Além disso, a invenção como definida em US2005014729 e WO05009342 é muito amplamente definida e é mais conceitual que significativo, visto que todas as substâncias com inibição de Cox-2 são reivindicadas ser eficazes no tratamento
15 de todas as doenças de pele apesar do fato que algumas delas já são comercializadas para o tratamento de uma doença dermatológica e outras não tem mostrado efeito no tratamento de doenças dermatológicas.

Além disso, a invenção definida nos pedidos de patente US2005014729 e WO05009342 é definida de um modo muito geral e é mais
20 conceitual do que substancial em todas substâncias com a inibição Cox-2 são reivindicadas por serem efetivas no tratamento de todas as doenças de pele apesar do fato de que algumas delas já são comercializadas para o tratamento de doenças dermatológicas e outras terem falhado em mostrar efeito no tratamento de prurido.

25 Os pedidos de patente seguintes da mesma forma referem-se ao tratamento de doenças dermatológicas administrando-se várias NSAIDs, mas todos eles falham em descrever diretamente e não ambigualmente a utilidade de Oxaprozina para o tratametno de prurido.

O pedido de patente, JP7316075A2 (POLA CHEM IND INC)
30 descreve formulações dermatológicas contendo um fármaco sedativo anti-flogístico e 10-20% de um agente de retenção de água. As formulações são destinadas para o tratamento de pele seca ou para o tratamento de pele se-

ca associado a uma doença de pele, tal como dermatite atópica. Como fármacos sedativos antiflogísticos são sugeridos os NSAIDS incluindo Oxaprozina com ênfase em parfenac (bufexamac), indometacina, ibuprofeno e tenoxicam; esteróides, tais como dexametasona, clobetasona, prednisolona e hidrocortisona; e derivados de vitamina A, tais como tocoretinato. Desse modo, de acordo com a invenção de JP7316075A2 um grupo muito grande de fármacos sedativos antiflogísticos são sugeridos a despeito do fato de que suas propriedades farmacológicas são muito diferentes e não relacionadas em natura. A aplicação falha em direcionar claramente a pessoa versada para a utilização de Oxaprozina para o tratamento da inflamação em uma doença de pele.

US2005232957A1 de Katz K (publicado em 20-10-2005) refere-se às composições farmacêuticas para o tratamento de pele seca, tal como em um indivíduo sofrendo de dermatite atópica e dermatite de contato. As composições compreendem inibidores de Cox específicos (tal como rofecoxib) ou não específicos (uma lista exaustiva de inibidores de Cox incluindo Oxaprozina é mencionada). O princípio farmacológico da invenção é baseado na expectativa que inibidores de Cox realçam a concentração de cloreto de sódio no suor e/ou a capacidade de ligação em água de queratinas na epiderme e, desse modo, umedece a pele.

WO9735573A2 (THE BOOTS COMPANY PLC) refere-se ao tratamento de prurido administrando-se um ou mais NSAIDs selecionados de bendazac, benzidamina, diclofenaco, fembufeno, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, piroxicam e sulindac.

WO9511017A1 (THE BOOTS COMPANY PLC) refere-se ao tratamento de prurido administrando-se ibuprofeno ou flurbiprofeno.

WO02074290 (AGIS INDUSTRIES (1983) LTD) refere-se a um método de tratar a doença de pele, rosácea, por administração tópica de um fármaco antiinflamatório não esteroide (NSAID).

Desse modo, a presente invenção fornece um tratamento eficaz e seguro de prurido em geral e prurido associado com doenças dermatológicas alérgicas ou inflamatórias incluindo tratar a doença de base causadora

do prurido. Isto é bastante surpreendente porque muitas tentativas foram feitas com o passar do tempo para aplicar NSAIDs no tratamento de doenças dermatológicas e prurido, mas o sucesso foi limitado até agora por causa do efeito muito baixo e irritação de pele significativa.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Surpreendentemente, a presente invenção descobriu que a Oxaprozina possui um forte potencial terapêutico no controle geral de prurido, bem como no tratamento de algumas das doenças subjacentes que causam prurido. Dados clínicos mostrados aqui demonstram claramente o alívio imediato e completo significativo de prurido em pacientes sofrendo de dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase e inflamação de picada de inseto. Além disso, eritema e esfoliação foram também melhorados durante as primeiras 1-2 semanas do tratamento de dermatite de contato, dermatite atópica e psoríase, indicando um efeito terapêutico sobre a doença subjacente causando o prurido. A Oxaprozina exibiu um efeito de inibição significamente forte comparável àquele de um betametasona-17-valerato esteróide forte em doses clinicamente relevantes.

O presente inventor levanta a hipótese de que o efeito anti-prurido convincente observado com a Oxaprozina, está relacionado a outros efeitos fármaco-dinâmicos que não seu efeito inibidor sobre a síntese de prostaglandina.

O presente inventor levanta a hipótese que o efeito convincente observado com Oxaprozina está associado às propriedades farmacológicas excelentes de Oxaprozina, isto é, a inibição, em concentrações micromolares de uma ou mais das enzimas; Proteína tirosina cinases Syk, Proteína tirosina cinases ZAP-70 e enzima PDE-IV. Tais concentrações micromolares de Oxaprozina são esperadas estar presentes em células de pele que seguem administração tópica mas doses farmacologicamente ativas são da mesma forma esperadas estar presentes depois da administração sistêmica.

30 Ao contrário de agentes terapêuticos existentes empregados para tratar doenças dermatológicas inflamatórias, tais como eczemas, os tratamentos de acordo com a presente invenção têm a vantagem de não ser

prováveis de estar associados com qualquer efeitos colaterais sérios, visto que Oxaprozina mostrou ser segura e bem tolerada pelo organismo em doses farmacologicamente pertinentes. Por exemplo, Oxaprozina (na forma de seu sal de monoetanolamina) não produz nenhum efeito colateral cutâneo na forma de sensibilização, reação fototóxica ou irritação dérmica aguda.

Conseqüentemente, em um primeiro aspecto a presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de prurido em pele compreendendo administração sistêmica ou administração tópica à pele de um quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo a um indivíduo em necessidade deste.

Em um segundo aspecto, a invenção refere-se ao uso de Oxaprozina ou um computador intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou administração tópica à pele para o tratamento ou prevenção de prurido na pele.

Em vários aspectos da invenção o prurido está associado com:

- uma doença dermatológica, tal como uma doença dermatológica inflamatória ou alérgica,
- reação de hipersensibilidade,
- reação de alergia do tipo IV na pele,
- reação de alergia do tipo I na pele,
- inflamação de picada de inseto, pênfigo bulhoso, linfoma de célula T cutânea, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurido nodular, escabiose, queimadura do sol e urticária,
- eczema asteatótico, prurido senil, dermatite por estase, psoríase, dermatite seborréica e seborréia,
- medicações sistêmicas,
- exposição à água, ou
- doença sistêmica ou dano de órgão.

Em ainda outros aspectos, a invenção fornece um método para

o tratamento ou prevenção de uma doença dermatológica onde prurido é um sintoma da pele compreendendo administração sistêmica ou tópica de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmos.

5 Em ainda outros aspectos, a invenção fornece o uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou tópica à pele para o tratamento ou prevenção de uma doença dermatológica onde o prurido é um sintoma da pele.

10 Em vários aspectos, o tratamento ou prevenção refere-se ao tratamento ou prevenção de um ou mais sintomas selecionados do grupo consistindo em prurido, eritema, edema e esfoliação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

15 A invenção refere-se ao tratamento ou prevenção de prurido em geral ou prurido associado a uma doença.

Um aspecto da invenção refere-se a um método para tratar prurido na pele. O método compreende administrar uma quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmos a um indivíduo em necessidade disto.

20 Em outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmos para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou para administração tópica à pele para o tratamento ou prevenção de prurido na pele.

25 No contexto da presente invenção, o termo "prurido" pretende ser alternável com o termo "coceira" e define um estado sensor bem conhecido associado com o desejo de coçar. O estado sensor associado a prurido é diferente daquele de dor embora o prurido e dor possam ser produzidos por uma variedade de estímulos químicos, mecânicos, térmicos ou elétricos. Coceira e dor diferem em que (1) coceira, ao contrário da dor, pode apenas ser evocada de camadas superficiais da pele, mucosa, e conjuntiva,

30

e (2) coceira e dor usualmente não ocorrem simultaneamente da mesma região da pele. Por exemplo, a aplicação de histamina à pele produz coceira, porém não dor. Além disso, coceira e dor são tratadas por diferentes princípios farmacológicos em que a coceira parece ser insensível ao tratamento com fármaco antiinflamatório não esteroideal (NSAID) e opiato, ambos os quais são eficazes no tratamento de dor. Finalmente, a coceira ocorre apenas na pele; a dor surge de estruturas mais profundas também. O prurido pode ser localizado em várias áreas bem definidas da pele, tais como a pele do tornozelo, pulsos, lábios, mãos, tórax e os similares, ou ele pode ser prurido geral não localizado em uma parte particular da pele.

É antecipado que a Oxaprozina ou o composto intimamente relacionado pode ser eficaz no tratamento de prurido causado por uma plethora de condições, por exemplo, relevantes a múltiplos tipos de prurido como classificado por Twycross et al., (Quart. J. Med. 2003; 96: 7-26), a saber *pruritoceptivo* (cutâneo, por exemplo, sarna), *neuropático* (devido às lesões da trilha aferente do sistema nervoso, por exemplo, neurite periférica, tumores cerebrais), *neurogênico* (devido aos mediadores de ação central que não danificam o sistema nervoso central, por exemplo, peptídeos opióides de colestase) e *psicogênico*.

Particularmente, é antecipado que Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é eficaz no tratamento de prurido associado com e/ou causado por doenças dermatológicas; distúrbios sistêmicos; insuficiência do órgão; ou uso de vários fármacos.

Em um aspecto particular, prurido está associado a uma doença dermatológica inflamatória ou uma doença dermatológica alérgica.

As definições seguintes são aqui empregadas:

A frase "composto intimamente relacionado" é referido para definir compostos que se assemelham à Oxaprozina em sua estrutura molecular e que estão também definidos abaixo.

No contexto da presente invenção, o termo "tratamento de prurido associado a e/ou causado por doenças dermatológicas" pretende definir o tratamento de prurido em uma doença dermatológica onde pelo menos um

das enzimas selecionadas a partir do grupo que consiste em Proteína tirosina cinase Syk; Proteína tirosina cinase ZAP-70 e enzima PDE-IV desempenha um papel na mediação de doença dermatológica.

A frase "onde pelo menos uma das enzimas selecionadas a partir do grupo que consiste em enzima Proteína tirosina cinase Syk; Proteína tirosina cinase ZAP-70 e PDE-IV desempenha um papel na mediação da doença dermatológica" pretende definir várias doenças dermatológicas onde quantidades excessivas ou superexpressão destas enzimas desempenham um papel. As seguintes doenças dermatológicas são referidas como exemplos não limitantes de tais doenças: acne vulgar, eczema de adulto, alopecia, dermatite de contato alérgica, dermatite alérgica, eczema de contato alérgico, eczema asteatótico, eczema atópico, eczema das mãos, dermatite atópica, carcinomas, eczema de infância, dermatite crônica das mãos ou pés, dermatite de contato, eczema de contato, eczema discóide, inflamação de mordida de mosquito, reações de pele induzidas por fármaco, dermatite herpetiforme, lúpus eritematoso discóide, eczema, epidermólise bolhosa, eritoderma, eritema nodoso, eritema multiforme, eczema das mãos, dermatite das mãos e pés, ictiose vulgar, eczema do latente, ceratocone, ceratose pilosa, líquen simples crônico, líquen plano, dermatite numular, melanomas, dermatite por tratamento prolongado, pênfigo, penfigóide, fotodermatoses, pitíriase rósea, pioderma gangrenosa, ponfólige, psoríase, prurigo nodular, rosácea, sarna, dermatite seborréica, seborréia, escleroderma, Doença de Sjogren, dermatite de estase, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, queimadura de sol, manifestações cutâneas de lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo, urticária e eczema xerótico.

O termo "células da pele" pretende abranger células presentes no estrato córneo, derme e epiderme. Ao considerar doenças dermatológicas inflamatórias, tais células podem incluir células que constituem a inflamação na pele, tais como células T, macrófagos, mastócitos, células de Langerhans e neutrófilos.

O termo "pele" pretende incluir pele do corpo inteiro incluindo o couro cabeludo, a testa, a cabeça, braços, pernas, mama e assim sucessi-

vamente. O termo "pele" pretende, da mesma forma, incluir várias camadas da pele, tais como estrato córneo, epiderme e derme.

O termo "indivíduo" para propósitos de tratamento inclui qualquer indivíduo, mas é preferivelmente um indivíduo que está em necessidade de tratamento de uma doença dermatológica inflamatória. Para propósitos de prevenção, o indivíduo é qualquer indivíduo, e preferivelmente um indivíduo que está em risco, ou está predisposto a, contrair uma doença dermatológica inflamatória. O indivíduo é tipicamente um animal, e ainda mais tipicamente é um mamífero. "Mamífero", quando aqui empregado, refere-se a qualquer animal classificado como um mamífero, incluindo seres humanos, animais domésticos e de fazenda, de jardim zoológico, de esporte ou animais de estimação, tais como cachorros, cavalos, gatos, gado, etc. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano. Tipicamente, um indivíduo é um ser humano diagnosticado ou que sofre de várias formas de eczemas, tais como dermatite de contato, dermatite atópica e eczemas das mãos. Em modalidades preferidas, o indivíduo é um ser humano, um cachorro, um gato ou um cavalo.

Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" quando aqui empregados pretendem incluir o alívio ou extermínio de uma doença dermatológica inflamatória ou seus sintomas auxiliares e aliviar ou erradicar a causa da própria doença.

Os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção", quando aqui empregados, referem-se a um método de retardar ou impedir o começo de sintomas de uma doença dermatológica inflamatória, tal como prevenir a ocorrência de inflamação ou prurido.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de Oxaprozina ou um composto relacionado que eliciará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo procurada pelo investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui aquela quantidade de um composto que, quando administrado, é suficiente para prevenir o desenvolvimento de, ou aliviar até certo ponto, prurido a ser tratado. A quanti-

dade terapeuticamente eficaz variará, dependendo do composto, da doença e de sua gravidade e da idade, peso, etc., do mamífero a ser tratado. Com respeito à administração tópica de uma quantidade eficaz de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste à pele, é considerado aplicar uma formulação dermatológica que compreende entre 0,1% a 10% em peso de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste às áreas da pele afetadas 1 a 4 vezes diariamente. Em métodos ou usos da invenção onde Oxaprozina ou um derivado desta é administrado sistemicamente, um nível de dose diária de 1-200 mg/(kg do peso corporal) é aplicado dependendo da duração do tratamento, da condição a ser tratada, da formulação e da biodisponibilidade. Em uma modalidade preferida da invenção, o nível de dose diária é 5-100 mg/(kg do peso corporal). Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção o nível de dose diária é 10-50 mg/(kg do peso corporal).

15 A frase "formulado para administração tópica à pele" e administração tópica pretente definir termos alternáveis que abrangem a formulação do ingrediente ativo desta invenção (Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado) em uma forma de dosagem que pode ser aplicada à pele de um indivíduo e que resulta na presença local do ingrediente ativo na pele. 20 A frase "presença local do ingrediente ativo na pele" é referida para incluir administração tópica do ingrediente ativo à pele com a presunção que captação sistêmica do ingrediente ativo é limitada ou nula. Desse modo, pretende-se que menos que 25% em peso, tal como menos que 20% em peso, tal como menos que 15% em peso, tal como menos que 10%, 8%, 5% e 3% em 25 peso, do ingrediente ativo topicamente administrado entra na corrente sanguínea ou é recuperado na urina e fezes. Formas de dosagem para aplicação tópica à pele tipicamente abrange emulsões (cremes), ungüentos, géis, linimentos, pós e soluções.

A frase "formulada para administração sistêmica" pretente definir 30 a formulação do ingrediente ativo desta invenção (Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado) em uma forma de dosagem que quando administrada a um indivíduo resulta na captação sistêmica do ingrediente ativo

no sangue. As frases "captação sistêmica do ingrediente ativo" ou "administração sistêmica" são termos alternáveis e pretendem incluir qualquer forma de administração do ingrediente ativo que resulta na entrada do ingrediente ativo na corrente sanguínea. Portanto, o ingrediente ativo pode ser administrado pela via per-oral, transdérmica, transmucosal ou parenteral, preferivelmente pela via oral.

Falando de modo geral, o prurido pode estar associado a uma plethora de doenças dermatológicas, independente de sua natureza ou em qual extensão as reações de hipersensibilidade ou inflamação fazem parte da patologia. Exemplos não limitantes de tais doenças dermatológicas são: acne vulgar, alopecia, eczema asteatótico, melanomas, inflamação de mordida de mosquito, reações de pele induzidas por droga, dermatite herpetiforme, lúpus eritematoso discóide, epidermólise bolhosa, eritroderma, eritema nodoso, eritema multiforme, líquen simples crônico, líquen plano, pênfigo, penfigóide, fotodermatoses, pitiríase rósea, pioderma gangrenoso, pontfolige, psoríase, prurigo nodular, rosácea, sarna, dermatite seborréica, seborréia, escleroderma, Doença de Sjogren, dermatite de estase, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, queimadura de sol, manifestações cutâneas de lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo, e urticária.

Outros exemplos são aqueles associados a dermatite atópica incluindo várias formas desta e dermatite de contato incluindo várias formas desta.

As causas dermatológicas de prurido freqüentemente referem-se a reações de hipersensibilidade na pele ou reações alérgicas, tais como reações de alergia tipo I ou tipo IV na pele. Desse modo, o prurido pode ser associado a dermatite atópica e os vários tipos desta (dermatite atópica, eczema de mão, eczema infantil, eczema de criança, eczema de adulto, ceratose pilosa, vulgaris de ictiose, dermatite de mão e pé, ceratocone, pontfolige, eczema discóide, eczema numular) e reações de contato alérgicas, tais como com dermatite de contato e os vários tipos destes (dermatite de contato alérgica, dermatite de contato irritante e dermatite durante o tratamento).

Tipicamente, prurido é um sintoma desagradável de mordidas e

picadas de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, línquen plano, línquen crônico simples, pediculose (infestação de piolho), prurigo nodular, psoríase, sarna, queimadura de sol, urticária e eczema xerótico.

5 Ao mesmo tempo em que o tratamento de prurido em eczemas é um dos objetos em outro pedido de patente do mesmo inventor, uma modalidade preferida desta invenção refere-se ao tratamento de prurido que não é associado diretamente a eczemas, porém ao tratamento de prurido associado com outras doenças de dermatológicas, tais como aquelas mencionadas
10 abaixo.

 Portanto, em uma modalidade preferida da invenção, o tratamento de prurido na pele é associado a ou causado por mordidas de inseto (tal como inflamação de mordida de inseto), picadas de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, lín-
15 quen plano, línquen crônico simples, pediculose (infestação de piolho), prurigo nodular, sarna, queimadura de sol, e urticária.

 A inflamação de mordida de inseto refere-se à inflamação e/ou reação alérgica causada pelas mordidas de inseto de pele causadas por, por exemplo, mosquitos, moscas de areia, pulgas e outros.

20 Penfigóide bolhoso é uma doença dermatológica que apresenta lesões de urticária inicialmente pruríticas. As bolhas retesadas são produzidas após a urticária.

 O linfoma de célula T cutâneo (micose fungoides) é uma doença dermatológica que apresenta mancha eczematosa oval na pele sem exposi-
25 ção ao sol (por exemplo, nádegas). Possível apresentação como nova dermatite eczematosa em adultos mais velhos. Possível apresentação como eritroderma (dermatite esfoliativa).

 A dermatite herpetiforme é uma doença dermatológica que afeta a espinha sacrolombar, cotovelos, ou joelhos.

30 A foliculite é uma doença dermatológica que apresenta prurido fora de proporção ao aparecimento de dermatite.

 O línquen plano é uma doença dermatológica que apresenta le-

sões freqüentemente localizadas nos punhos flexores.

Líquen crônico simples refere-se a eczema que é uma reação à coceira ou esfregação repetidamente da pele em um local. Um hábito de coceira nervosa pode levar à pele grossa, descolorida no pulso, tornozelo, virilha ou parte de trás do pescoço. A picada na pele pode levar a inchaços menores do mesmo tipo de erupção cutânea chamada prurigo nodular.

Pediculose (infestação de piolho) é uma doença dermatológica causada por piolho.

Prurigo nodular refere-se a uma condição de pele na qual caroços cascudos duros se formam na pele que coça intensamente, algumas vezes constantemente e principalmente à noite.

Sarna é uma doença dermatológica que apresenta covas nos espaços da membrana da mão, axilas, e genitália, placas hiperkeratóticas, pápulas pruríticas, ou escamas.

Queimadura de sol é uma possível doença dermatológica causada por fotossensibilização (por exemplo, a cosméticos e drogas anti-inflamatórias não esteroidais).

Ainda outras modalidades referem-se ao tratamento ou prevenção de eczemas e dermatite que não tipicamente envolvem uma reação de hipersensibilidade, tal como eczema asteatótico que inclui prurido senil, dermatite de estase, psoríase, dermatite seborréica e seborréia.

Eczema asteatótica (eczema xerótico) refere-se a eczema que seca a pele, causando rachaduras finas na pele, geralmente primeiro envolvendo as pernas inferiores, onde há menos glândulas de óleo. Geralmente ocorre no ancião, especialmente durante meses de inverno passados em lugar fechado em ambientes de umidade baixa. O ancião pode desenvolver uma condição chamada prurido senil.

A dermatite de estase refere-se a eczema que ocorre nos bezerros, tornozelos e pés das pessoas que têm veias varicosas ou outras condições que levam à circulação de sangue ruim na parte inferior das pernas, neste tipo de dermatite tem pernas que incham levando à coceira, inchaços vermelhos leves, escurecimento de pele e, às vezes, feridas no tornozelo.

A psoríase refere-se a uma doença de pele inflamatória crônica caracterizada por hiperproliferação da epiderme. Esta doença é manifestada através de placas vermelhas (eritema) cobertas com camadas esbranquiçadas (escamação) que se soltam da pele e prurido é um sintoma predominante desagradável sério.

A dermatite seborréica pode ser considerada como um tipo de eczema, embora crie uma erupção cutânea mais gordurosa do que o habitual para eczema. Esta dermatite escamosa geralmente aparece no couro cabeludo de crianças (como crosta Láctea) ou como caspa em adultos. Provavelmente ativado pelo fungo de pele *Pityrosporum ovale*, geralmente afeta a face ou pescoço ao redor do nariz e no contorno do couro cabeludo.

A seborréia é uma condição caracterizada pela oleosidade excessiva da pele, especialmente do couro cabeludo e face, mas sem a vermelhidão ou escamação características da dermatite seborréica.

Em ainda outras modalidades da invenção o prurido é um sintoma de:

- 1) exposição ao calor, tal como resultando em urticária colinérgica (resposta ao banho quente, febre, exercício) e rubra miliar (brotoeja);
- 2) exposição ocupacional, tal como causada por fibra de vidro, monotioglicolato de glicerila, metacrilato de metila (por exemplo, plexiglas), dicromato de potássio em cimentos e tintas, rosinas ou resinas epóxi em adesivos e borrachas;
- 3) medicamentos sistêmicos tais como com agentes antifúngicos tipo fluconazol (Diflucan), itraconazol (Sporanox), cetoconazol (Nizoral), Aspirina, vitaminas B, incluindo niacinamida, hipersensibilidade de droga a rifampin (Rifadin), vancomicina (Vancocin), nitratos (conservantes de comida), quinidina e narcóticos espinhais (prurido que afeta a face, pescoço, e tórax superior);
- 4) exposição à água, tal como resultando em prurido aquagênico (associado com policitemia rubra, coceira dentro de 15 minutos de qualquer contato com a água), urticária colinérgica (resposta à água quente), policitemia rubra, coceira de nadador (erupção de sete dias após natação em água

doce).

Desse modo, em outras modalidades relevantes da invenção, o prurido está associado com medicamentos sistêmicos e exposição à água.

Além disso, o prurido pode ser causado por uma doença sistêmica subjacente. Uma ampla variedade de doenças sistêmicas pode causar prurido generalizado sem lesões de pele diagnósticas. Os exemplos típicos de doenças sistêmicas que causam prurido são:

- Infecções com bactérias, vírus, fungos e parasitas tais como parasitas tropicais e intestinais (Rubéola, Varicela, Triquinose, Oncocercíase, Esquistossomíase)
- Doenças endócrinas tais como diabetes, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestasia intra-hepática, icterícia obstrutiva (no trato biliar ou extra-hepático), cirrose biliar primária, colestasia induzida por droga,
- Doenças renais tais como insuficiência renal crônica e uraemia.
- Doenças hematológicas tais como policitemia rubra, deficiência férrea, Doença de Hodgkin, micose fungóide, Linfossarcoma, leucemia crônica, Mileomatose, Paraproteinemia, doença de mastócito, HIV, síndrome de Sezary (linfoma de célula T), leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica;
- Malignidade oculta, tal como distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro;
- Doenças neurológicas tais como esclerose múltipla, tumor cerebral;
- Causas psiquiátricas/Psicogênicas tais como tensão emocional e trauma psicológico;
- Fármacos tais como alcalóide de ópio, estimulantes/depressivos do CNS, niacinamida, cimetidina, aspirina, quinidina, cloroquina.

Os exemplos típicos em doenças sistêmicas que causam prurido e que são modalidades da presente invenção são: diabete, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestasia intra-hepática, icterícia obstrutiva (na
 5 área biliar ou extra-hepática), cirrose biliar primária, colestasia induzida por fármaco, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia rubra, deficiência férrea, Doença de Hodgkin, micose fungóides, Linfossarcoma, leucemia crônica, Mielomatose, Paraproteinemia, doença de mastócito, HIV, a síndrome de Sezary (linfoma de célula T), leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica, distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores de cérebro.

Deveria ser entendido que em algumas modalidades da invenção, a Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo efetivamente trata mais do que um sintoma de uma doença dermatológica, tal como tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas selecionados do grupo que consiste em prurido, eritema, edema e escamação em um indivíduo. Isto quer dizer que a doença
 15 subjacente também é tratada.

Portanto, outro aspecto da invenção refere-se ao uso de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou tópica a pele para o tratamento de uma doença dermatológica onde o prurido é um sintoma.
 25

Desse modo, a invenção também se refere a um método para o tratamento ou prevenção de uma doença dermatológica onde o prurido é um sintoma que compreende administração tópica ou sistêmica à pele de uma quantidade eficaz de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a um indivíduo em necessidade deste.
 30

Os exemplos não limitados são acne vulgar, eczema de adulto,

alopecia, dermatite de contato alérgica, dermatite alérgica, eczema de contato alérgico, eczema asteatótica, eczema atópica, eczema de mão, dermatite atópica, carcinomas, eczema de infância, dermatite crônica de mãos ou pés, dermatite de contato, eczema de contato, eczema discóide, inflamação de mordida de inseto, reações de pele induzidas por droga, dermatite herpetiforme, lúpus eritematoso discóide, eczema, epidermólise bolhosa, eritroderma, eritema nodoso, eritema multiforme, eczema de mão, dermatite de mão e pé, ictiose vulgar, eczema infantil, ceratocone, ceratose pilaris, líquen crônico simples, líquen plano, dermatite numular, melanomas, dermatite durante o tratamento, pênfigo, penfigóide, fotodermatoses, pitíriase rósea, 10 piodermite gangrenosa, onfólige, psoríase, prurigo nodular, rosácea, sarna, dermatite seborréica, seborréia, escleroderma, doença de Sjogren, dermatite de estase, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, queimadura de sol, manifestações cutâneas de lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo e urticária.

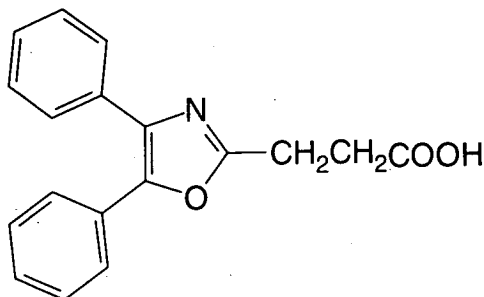
15 Em um outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para a preparação de um medicamento formulado para administração sistêmica ou tópica à pele para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas selecionados do grupo que consiste em prurido, 20 eritema, edema e escamação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica, tal como psoríase ou dermatite seborréica.

Portanto, a invenção também se refere a um método para o tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas da pele selecionados do grupo que consiste em prurido, eritema, edema e escamação em um indivíduo tendo uma doença dermatológica que compreende administração tópica 25 à pele ou administração sistêmica à pele de uma quantidade eficaz de Oxazoprin ou um composto intimamente relacionado ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um indivíduo em necessidade deste.

Oxazoprin e compostos intimamente relacionados

30 Como mencionado, em modalidades atualmente interessantes da invenção, o inibidor da Proteína Cinase SYK e da Proteína Cinase ZAP-70 e/ou enzima PDE-IV é Oxazoprin ou um sal do mesmo.

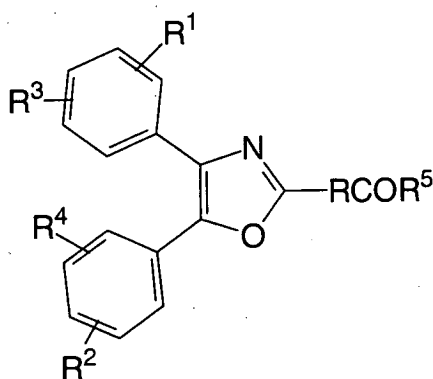
Oxazoprin é designado quimicamente ácido 4,5-difenil-2-oxazol-propiónico, e tem a seguinte estrutura química:



Deveria ser entendido que em uma modalidade preferida da invenção, Oxazoprin é aplicado na forma não derivada ou como um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou como uma amida ou éster hidrolisável.

É antecipado que o novo efeito farmaco-dinâmico de Oxazoprin também é exibido por compostos estruturalmente intimamente relacionados e bioisósteros de Oxaprozín. Vários de tais compostos com efeito antiinflamatório foram descritos na literatura patente. Os derivados gerais bem como a fabricação destes são descritos em US 3.578.671. Os derivados específicos e a fabricação destes são descritos em US 5.380.738 (4-fluorofenils e 4-metilsulfonilfenila), US 4.659.728 (derivados substituídos de hidróxi), US 6.090.834 (derivado de sulfonila), US 3.506.679 (derivado 4,5-diariltiazol).

Portanto, como empregado aqui, o termo "composto intimamente relacionado" inclui os compostos com a fórmula geral I:



e bioisósteros destes.

Os derivados de Oxaprozín incluem vários comprimentos da cadeia de carbono R indicando que o ácido propiónico da molécula de Oxazoprin é substituída com ácido acético ou ácido butírico. O grupo ácido pode

ser derivado em amidas e ésteres, preferivelmente em amidas e ésteres hidrolisáveis que sob administração a um ser humano ou animal, são capazes de fornecer (diretamente ou indiretamente) Oxazoprin ou um metabólito ativo ou resíduo deste ou um derivado de Oxazoprin, como definido aqui. Além disso, a cadeia R e os dois anéis de fenila podem ser submetidos à substituição substituindo um ou mais hidrogênio(s) com substituintes definidos aqui. Finalmente, o termo "derivados destes" inclui bioisósteros onde o oxigênio do anel de oxazol é substituído com enxofre (S) para fornecer um anel de tiazol. Um bioisótero pode também ser fornecido substituindo-se o grupo ácido carboxílico por um tioácido, opcionalmente na forma de um tioéster pela própria seleção de R⁵.

Como empregado aqui, o grupo R principalmente define a cadeia de carbono alifática não saturada ou saturada, de cadeia reta ou ramificada que contém 2 átomos de carbono conectados em uma extremidade à posição 2 do anel de oxazol e na outra extremidade ao COR⁵. Desse modo, a cadeia R em combinação com o grupo COR⁵ formam ácidos n-propiónicos, iso-propiónicos e ácidos propionênicos, ésteres e amidas destes. Em modalidades intimamente relacionadas, o grupo R define o radical alifático saturado ou não saturado, de cadeia reta ou ramificada que contém 1 ou 3 átomos de carbono. Desse modo, ácido acético, acrílico e butírico, ésteres e amidas destes são também antecipados.

Desse modo, R pode ser selecionado a partir de C₁₋₃-alquila, C₂₋₃-alquenila, e C₂₋₃-alquinila. Os grupos C₁₋₃-alquila, C₂₋₃-alquenila e C₂₋₃-alquinila podem ser opcionalmente derivados por substituição de um átomo de hidrogênio com ciano (CN), halogênio (Br, Cl, F, I), hidróxi (OH), amino (NH₂) ou nitro (NO₂).

Em modalidades preferidas, o grupo R constitui junto com o COR⁵ uma cadeia lateral de ácido livre (onde R⁵ é hidróxi (OH) ou sulfidríla (SH) tal como na forma de ácido acético, ácido acrílico, ácido propiónico, ácido butírico que inclui isômeros insaturados, geométricos e estereoisômeros destes. Entretanto, em outras modalidades, o ácido livre (R⁵ é OH ou SH) é convertido em ésteres adequados (R⁵ é OR⁶ ou SR⁶) ou amidas (R⁵ é

amino (NH_2), amino primário (NHR') ou amino secundário ($\text{NR}'\text{R}''$)).

Desse modo, R^5 pode ser selecionado a partir de OH , OR^6 , NH_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$, SH ou SR^6 .

5 R^6 designa um radical selecionado a partir de C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila e arila.

R' e R'' definem o mesmo ou um grupo diferente selecionado de C_{1-6} -alquila e C_{2-6} -alquenila.

O termo "arila" significa fenila, fenila mono ou dissubstituída em que um ou dois hidrogênios foi(ram) substituído(s) por substituintes selecionados a partir de C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{1-6} -alcoxila, carboxí-
 10 bóxi (CO), derivado de carboxí (COR), carboxialdeído (CHO), ácido carboxílico (COOH), derivado de carboxila (COOR) ciano (CN), halogênio (Br , Cl , F , I), hidróxi (OH), amino (NH_2), amino primário (NHR), amino secundário ($\text{NR}'\text{R}''$) e nitro (NO_2). Preferivelmente, o termo "arila" significa fenila ou fenila
 15 monossubstituída em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{1-6} -alcoxila, CO , CHO , CN , halogênio, OH , NH_2 e NO_2 .

Os termos " R^1 , R^2 , R^3 e R^4 " pretendem definir substituintes dos anéis de fenila de fórmula I para definir anéis de fenila não substituídos, monossubstituídos ou dissubstituídos, em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem ser os
 20 mesmos ou diferentes. A frase "radicais de fenila mono e dissubstituídos" designa a substituição de um ou dois hidrogênio(s) em cada anel de fenila com R^1 e/ou R^3 em um anel e independentemente do mesmo com R^2 e/ou R^4 no segundo anel de fenila.

25 R^1 e R^2 independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila, C_{2-6} -alquinila, C_{1-6} -alcoxila, carboxí (CO), carboxialdeído (CHO), ácido carboxílico (COOH) e um derivado deste (CO-Me , CO-Et), ciano (CN), halogênio (Br , Cl , F , I), hidróxi (OH), derivado de hidróxi (OR'), amino (NH_2), amino primário (NHR'), amino secundário ($\text{NR}'\text{R}''$), nitro (NO_2), sulfonila (HSO_2) e derivado de sulfonila ($\text{R}^7\text{-SO}_2$),
 30 em que R^5 , R^6 , R' e R'' são como acima definido. R^7 designa um substituinte selecionado a partir de C_{1-6} -alquila, arila, NH_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$, em que arila e

R' e R" são como acima definido.

R³ e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcoxila, CO, CHO, CO-Me, CO-Et, CN, COR⁵, halogênio, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R" e NO₂, em que R⁵, R⁶, R' e R" são como acima definido. Em uma modalidade preferida, R³ e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila. Em uma modalidade ainda mais preferida, R³ e R⁴ cada qual designa hidrido.

No presente contexto, C₁₋₃-alquila é designada definir uma cadeia de carbono de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 3 átomos de carbono e em que a cadeia de carbono está situada entre o anel de oxazol e o grupo COOR⁵, tais como -CH₂-, -CH₂CH₂- e -CH₂CH₂CH₂-, incluindo isômeros dos mesmos. Igualmente, C₂₋₃-alquenila e C₂₋₃-alquinila significa uma cadeia de carbono alifática insaturada que contém 2 ou 3 átomos de carbono, tais como -CHCH-, -CC-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂-, incluindo isômeros destes.

C₁₋₆-alquila pretende definir radical de alquila de cadeia linear ou ramificada, saturada que contém o número de átomos de carbono indicados, por exemplo, "1-6" significa todos os radicais de alquila de metila até hexila incluindo todos os isômeros destes, por exemplo, iso-butenila. Onde aplicável, a alquila pode estar em forma cíclica, tal como cicloexano.

C₂₋₆-alquenila define radicais de alquilenos de cadeia linear ou ramificada, insaturada que contém o número de átomos de carbono indicados, por exemplo, 1- ou 2-propenila, 1-, 2- ou 3-butenila e similares e isômeros destes.

C₂₋₃-alquinila define radicais de alquinila de cadeia linear ou ramificada, insaturada que contém o número de átomos de carbono indicado, por exemplo etinila, 1- ou 2-propinila e isômeros destes.

C₁₋₆-alcoxila significa radicais de alcóxi que contém até 6 e preferivelmente até 4 átomos de carbono, por exemplo metóxi, etóxi, propóxi, etc.

Os grupos, C₁₋₆-alquila e C₂₋₆-alquenila, podem ser opcionalmente monossustituídos com CN, CO, CHO, COR⁵, halogênio, OH, OR' NH₂,

NHR', NR'R" e nitro, em que R⁵, R⁶, R' e R" são como acima definido.

O termo halogênio define bromo, cloro, flúor e iodo. O termo "hidrido" designa um único átomo de hidrogênio (H).

Os derivados de Oxaprozina da presente invenção podem conter
 5 átomos de carbono assimétricos, e, portanto, a presente invenção também pode incluir os diastereômeros individuais e enantiômeros que podem ser preparados ou isolados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

Quando mencionado, em modalidades atuais de interesse da
 10 invenção, Oxaprozina ou um sal farmaceuticamente aceitável é o ingrediente terapeuticamente ativo.

Em outras modalidades de interesse, o ingrediente terapeuticamente ativo é um composto intimamente relacionado de acordo com a fórmula I. Em um grupo de modalidades designado A, R é -CH₂-. Em outro grupo de modalidades designado B, R é selecionado a partir de C₂-alquila, C₂-alquenila e C₂-alquinila, tais como -CH₂CH₂-, -CHCH-, -CC-. Em ainda outro grupo de modalidades (designado C), R é selecionado a partir de C₃-alquila, C₃-alquenila e C₃-alquinila, tais como -CH₂CH₂CH₂-, -CHCHCH₂-, -CCCH₂- e geométrico e estereoisômeros destes. Em todas as tais modalidades (A, B e
 20 C), R pode ser substituído visto que um átomo de hidrogênio é substituído com CN, halogênio, OH, NH₂, NO₂, preferivelmente com OH. Além disso, em tais modalidades, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' e R" são como acima definido.

Em modalidades de mais interesse de A, B e C (designadas AA, BA, CA), R² e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, halogênio, OH e OR' e R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' e R" são como acima definido.

Em outras modalidades de mais interesse de A, B e C (designadas AB, BB e CB), R² e R⁴ são hidrido e R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' e R" são como
 30 acima definido.

Em modalidades de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' e R" são como definido sob

os respectivos grupos de modalidades, porém o termo "arila" pretende designar fenila ou fenila monossustituída, em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₁₋₆-alcoxila, CN, CO, CHO, COOH, halogênio, OH, NH₂, NHR', NR'R" e NO₂.

Em modalidades ainda de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' e R" são como definido sob os respectivos grupos de modalidades, porém o termo "arila" pretende designar fenila ou fenila monossustituída, em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcoxila, CN, CHO, COOH, halogênio, OH, NH₂, e NO₂.

Em modalidades ainda de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos R² e R⁴ independentemente designam radicais selecionados a partir de hidrido, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcoxila, CN, COOH, halogênio, OH, NH₂, NHR, NR'R", NO₂, HSO₂, R⁷-SO₂ e R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R' e R" são como definido sob as respectivas modalidades. Em tais modalidades, o termo "arila" é pretendido designar fenila ou fenila monossustituída, em que um hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcoxila, CN, CHO, COOH, halogênio, OH, NH₂ e NO₂.

Em modalidades ainda de mais interesse de A, AA, AB, B, BA, BB, C, CA e CB, os grupos, C₁₋₆-alquila, C₁₋₉-alquila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₉-alquenila, C₂₋₆-alquinila e C₂₋₉-alquinila podem ser opcionalmente monossustituídos com CN, halogênio, OH, OR' NH₂, NHR', NR'R" e nitro e R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R' e R" são como definido sob as respectivas modalidades. Em tais modalidades, o termo "arila" é pretendido designar fenila ou fenila monossustituída, em que um átomo de hidrogênio foi substituído por substituintes selecionados a partir de C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcoxila, CN, CHO, COOH, halogênio, OH, NH₂, e NO₂.

Deve ser entendido que em modalidades ainda de mais interesse de todas aquelas acima mencionadas, R é -CH₂- ou C₂-alquila ou C₂-alquenila.

Exemplos típicos de compostos intimamente relacionados são:

- ácido 4,5-difeniltiazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;
- ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acético;
- 5 ácido 4,5-di-(4'-clorofenil)-oxazol-2-il-propiónico;
- 4,5-difeniloxazol-2-il-propionamida;
- éster de etila de ácido 4,5-difeniloxazol-2-il-acrílico;
- ácido 4-(4'-bromofenil)-5-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;
- 10 ácido 4-(4-hidroxifenil-5-fenil-2-oxazol propanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-oxazolacético,
- 15 opcionalmente na forma de seu éster de etila;
- ácido 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;
- amida 4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxazolpropiónica;
- 20 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3,4-diclorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-flúor-4-metoxifenil)]-2-
- 25 oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- 30 ácido [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;
- ácido [4-(4-aminossulfonilfenil-5-(3,4-difluorofenil)]-2-

oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

5 ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

10 ácido 4-[4-aminossulfonilfenil]-5-(3-flúor-4-metoxifenil)-2-oxazolil].alfa.-bromoacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido 5-(4-nitrofenil-4-fenil-2-oxazol-2-ilpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido 5-(4'-fluorofenil)-4-feniloxazol-2-il-propiónico, opcionalmente na forma de seu éster de metila;

15 ácido 5-(4-hidroxifenil-4-fenil-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

20 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-(4-clorofenil)]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacético, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

25 ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanóico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

ácido [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropiónico, opcionalmente na forma de seu éster de etila ou metila;

30 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-(3-flúor-4-metoxifenil)]-2-oxazolacetato de etila;

[4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etila;

[4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;

- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de etila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
- 5 ácido [5-(4-clorofenil)-4-feniltiazol]-2-ilpropionico de etila;
- [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de etila;
- [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de etila;
- [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de etila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
- 10 [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
- [4-(4-aminossulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
- [4-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;
- 15 [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolacetato de metila;
- [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolbutanoato de metila;
- [5-(4-aminossulfonilfenil)-4-fenil]-2-oxazolpropanoato de metila;

Em resumo, oxaprozina ou um composto intimamente relacionado pretende incluir derivados de acordo com a fórmula I, que incluem metabólitos de Oxaprozina e pró-fármacos adequados destes, bioisómeros destes e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos incluindo um solvato do sal. Exemplos típicos de ésteres adequados são formiato, acetato, propionato, ascorbilo e benzoato. Exemplos de metabólitos de Oxaprozina são Oxaprozina substituída por hidróxi, isto é, ácido 5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2-oxazolepropanóico, ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-fenil-2-oxazolpropanóico e ácido 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-2-oxazolpropanóico como descrito em US 4.659.728.

Considerando-se fornecer formulações dermatológicas compreendendo quantidades altas de Oxaprozina completamente dissolvida ou um composto intimamente relacionado, a solubilidade dos ativos necessita ser melhorada. Um meio desse efeito é melhorar a solubilidade de Oxaprozina formando-se um sal solúvel em água de Oxaprozina ou um composto inti-

mamente relacionado definido aqui. Portanto, em algumas modalidades da invenção, opcionalmente onde R^5 é hidróxi (OH), a Oxaprozina propriamente dita ou um composto intimamente relacionado pode ser fornecido como um sal solúvel em água farmaceuticamente aceitável.

5 O termo "solúvel em água" pretende definir Oxaprozina ou um derivado desta modificado de uma maneira resultando em solubilidade de água muito mais alta do que a Oxaprozina propriamente dita, tal como 10, 20, 25, 40, 50, 75, 100, 200, 250, 400, 500, 750 e 1000 vezes mais alta. A solubilidade de Oxaprozina em água a 25°C é cerca de 1,7 mg/ml. Portanto,
10 uma modificação solúvel em água de Oxaprozina ou um derivado desta pretende denotar uma modificação resultando em uma solubilidade da Oxaprozina modificada ou composto relacionado em água a 25°C de pelo menos 50 mg/ml, tal como pelo menos 75, 100, 150, 200, 250 ou ainda pelo menos 300 mg/ml.

15 O termo "composto intimamente relacionado" pretende da mesma forma definir um sal farmaceuticamente aceitável de Oxaprozina ou do composto relacionado. Desse modo, Oxaprozina e o composto intimamente relacionado onde R^5 é hidróxi (OH) podem ser fornecidos na forma de um único sal, como um sal de adição de base ou como um sal de adição de ácido,
20 ou na forma de um sal duplo no evento onde tanto os ácidos carboxílicos livres quanto o nitrogênio do anel de oxazol formam um sal.

 No presente contexto, a frase "sal farmaceuticamente aceitável" abrange um sal de adição de base derivado da reação da entidade de ácido propiônico livre com bases inorgânicas (hidróxidos) ou bases orgânicas e/ou
25 um sal de adição de ácido derivado da reação do nitrogênio de anel de oxazol básico com ácidos farmaceuticamente aceitáveis. Desse modo, poderia ser entendido que a Oxaprozina pode ser fornecida na forma de um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base ou na forma de um sal duplo de adição de ácido misturado e sal de adição de base.

30 Exemplos de sais de adição de base abrangem sais de Na, K, Ca, Mg, Cu, Zn e Mn. Bases tipicamente orgânicas para uso na preparação de um sal de adição de base são aminas primárias, secundárias ou terciárias.

rias incluindo alquilfenilamina, amônia, 2-aminoetanol, aminopirimidina, aminopiridina, arginina, benetamina, benzatina, betaína, cafeína, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosamina, glicinol, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, meglumina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purina, pirrolidina, teobromina, tiamina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, espermidina, e similares). Além disso, sais de adição de base podem ser derivados a partir da reação com aminoácidos naturais tal como com glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidróxi prolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, e fenilalanina e com aminoácidos não naturais tais como D-isômeros ou aminoácidos substituídos; guanidina, guanidina substituída em que os substituintes são selecionados a partir de nitro, amino, alquila, alquenila, alquinila, amônio ou sais de amônio substituídos e sais de alumínio.

Exemplos de sais de adição de ácido incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como ácidos clorídricos, bromídricos, nítricos, carbônicos, monoidrogenocarbônicos, fosfóricos, monoidrogenofosfóricos, diidrogenofosfóricos, sulfúricos, monoidrogenossulfúricos, iodídricos ou fosforosos e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não-tóxicos como acético, propiônico, isobutírico, maléico, malônico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico, e similares. Da mesma forma incluídos são sais de aminoácidos tais como arginato e similares, e sais de ácidos orgânicos como ácidos glicurônicos ou galacturônicos e similares.

Onde Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é fornecida na forma de um sal pretende-se incluir um solvato farmaceuticamente aceitável, que pode ser um hidrato (compreendendo de meio mol de H_2O até cerca de 10 mols de H_2O por mol de sal) ou pode compreender outros solventes de cristalização tais como álcoois.

Como mencionado, o ingrediente ativo da invenção pode ser administrado a um indivíduo através de qualquer via de administração que

resulta na presença local do agonista na pele ou captação sistêmica.

Em modalidades comumente interessantes da invenção, a Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado é administrado topicamente à pele de um indivíduo. Isto é Oxaprozina ou um medicamento desta é preferivelmente formulado para aplicação tópica à pele, tal como formulado na forma líquida ou semi-sólida (incluindo, por exemplo, ungüento, emulsão incluindo microemulsões e lipossomas, gel, linimento, pó ou *spray*) ou pode ser fornecido em combinação com um veículo "finito", por exemplo, um material de não-propagação que mantém sua forma, incluindo, por exemplo, um emplastro, bioadesivo, curativo ou bandagem. A Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado pode ser formulado na forma aquosa ou não-aquosa, tal como uma solução, emulsão, dispersão, suspensão ou ungüento.

A administração tópica refere-se à aplicação de uma composição dermatológica compreendendo Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado em uma concentração de 0,01 - 50,0% (p/p). A quantidade da composição dermatológica aplicada depende da duração do tratamento, da condição a ser tratada e da formulação. Em uma modalidade preferida da invenção, a concentração de Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado na composição dermatológica é 0,1 - 20,0% (p/p). Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção, a concentração na formulação é 0,5 - 10,0% (p/p).

Considerando-se aplicar quantidades mais eficazes dos compostos ativos da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado em uma quantidade de pelo menos 0,5% em peso, mais preferivelmente de pelo menos 1% em peso, ainda mais preferivelmente de pelo menos 1,5% em peso, ainda mais preferivelmente de pelo menos 2% em peso, tal como cerca de 2,5% em peso, cerca de 3% em peso, cerca de 3,5% em peso, cerca de 4% em peso, cerca de 4,5% em peso, cerca de 5% em peso, cerca de 5,5% em peso, cerca de 6% em peso ou cerca de 7% em

peso.

Embora Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado seja bem tolerado na pele, pode ser considerado aplicar quantidades dos ativos que garantem tratamento seguro. Portanto, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado em uma quantidade menor do que 7% em peso, mais preferivelmente menor do que 6,5% em peso, ainda mais preferivelmente menor do que 6% em peso, ainda mais preferivelmente menor do que 5,5% em peso, todavia ainda mais preferivelmente menor do que 5% em peso, tal como menor do que 4,5% em peso, tal como menor do que 4% em peso, ou tal como menor do que 3,5% em peso.

Desta maneira, em modalidades preferidas da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz devem compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste em uma quantidade variando dentre 0,5 e 10% em peso, tal como entre 0,5 e 8% em peso, preferivelmente entre 0,5 e 7% em peso, tal como entre 0,5 e 6% em peso, entre 0,5 e 5,5% em peso, entre 0,5 e 5% em peso, entre 0,5 e 4,5% em peso, entre 0,5 e 4% em peso, entre 0,5 e 3,5% em peso, tal como entre 0,5 e 3% em peso. Em modalidades ainda mais preferidas da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz deve compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste em uma quantidade variando entre 1 e 7% em peso, preferivelmente entre 1 e 6,5% em peso, tal como entre 1 e 6% em peso, entre 1 e 5,5% em peso, entre 1 e 5% em peso, entre 1 e 4,5% em peso, entre 1 e 4% em peso, entre 1 e 3,5% em peso, tal como entre 1 e 3% em peso. Em modalidades ainda mais preferidas da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz devem compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste em uma quantidade variando

entre 1,5 e 7% em peso, preferivelmente entre 1,5 e 6,5% em peso, tal como entre 1,5 e 6% em peso, 1,5 e 5,5% em peso, 1,5 e 5% em peso, 1,5 e 4,5% em peso, 1,5 e 4% em peso, 1,5 e 3,5% em peso, tal como 1,5 e 3% em peso.

5 Em modalidades comumente interessantes da invenção, um medicamento, tal como uma formulação dermatológica, e métodos de administração tópica de uma quantidade terapeuticamente eficaz devem compreender Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado em uma quantidade de cerca de 1%, de cerca de 1,5%, de cerca de 2%, de cerca de 2,5%,
10 de cerca de 3%, de cerca de 3,5%, de cerca de 4% em peso, de cerca de 4,5% peso, de cerca de 5% em peso ou de cerca de 6% em peso, preferivelmente 2,5%; 3%, 3,5% ou 4% em peso.

 Deve ser entendido, que em usos preferidos e métodos da invenção, Oxaprozina ou o composto intimamente relacionado é o único ingrediente terapeuticamente ativo.
15

 Entretanto, em outros usos e métodos, Oxaprozina ou um composto intimamente relacionado ou um sal deste é administrado junto com um agente de tratamento dermatológico. Este pode ser um tratamento eficaz para doenças dermatológicas e, em modalidades preferidas, o uso dos dois
20 agentes em combinação é superior aos resultados que seriam esperados com base no uso de apenas qualquer dos dois. Por exemplo, a terapia de combinação é eficaz para diminuir as dosagens de agentes dermatológicos convencionais que são normalmente prescritos como uma monoterapia. A administração de dosagens mais baixas de agentes de tratamento convencionais fornece uma redução nos efeitos colaterais que correspondem a tais
25 agentes convencionais.

 Portanto, usos e métodos da invenção também compreendem a administração de um agente de tratamento dermatológico.

 Exemplos típicos de agentes de tratamento dermatológicos são
30 anti-histamínicos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antiprurido, agentes antiviróticos, agentes para combater parasitas, agentes antiinflamatórios esteróides, agentes antiinflamatórios não-esteróides, agen-

tes anestésicos, agentes ceratolíticos, agentes para combater radicais livres, agentes de quelação de metal, agentes anticaspa, agentes vulgares antiacne, antagonistas de bradicinina ou substância P ou inibidores de NO-sintase.

A invenção é também descrita pelos exemplos.

5 O Exemplo 1 descreve uma formulação típica de uma composição dermatológica de Oxaprozina na forma de seu sal solúvel em água (sal de monoetanolamina) e a formação do sal solúvel em água de Oxaprozina.

10 Os Exemplos 2, 3 e 4 demonstram o efeito benéfico de aplicação tópica de Oxaprozina (como um sal solúvel em água) no tratamento de prurido associado com dermatite de contato, dermatite atópica, inflamação de mordida de inseto e psoríase, respectivamente.

 O Exemplo 5 demonstra as novas propriedades farmacológicas de Oxaprozina, que não podem ser demonstradas para Bufexamac que apenas inibe a enzima PDE-IV.

15 O Exemplo 6 demonstra o efeito significativo de Oxaprozina na prevenção e tratamento de dermatite de contato experimental de uma maneira relacionada à dose e com efeito mais forte do que observado com 17-valerato de betametasona.

20 O Exemplo 7 demonstra que Oxaprozina é capaz de inibir a formação de edema na orelha em um modelo de dermatite de contato experimental, porém que nenhum efeito pode ser observado para Bufexamac.

 O Exemplo 8 demonstra que Oxaprozina é segura quando aplicada topicamente à pele e não causa reações de sensibilização, fototoxicidade ou irritação dérmica aguda mesmo quando aplicada em dose alta.

25 O Exemplo 9 demonstra que uma emulsão de Oxaprozina (Exemplo 1) tem boa tolerância cutânea mesmo quando aplicada consecutivamente em uma concentração de 5% durante 28 dias.

30 Os Exemplos 10 e 11 referem-se à avaliação clínica do efeito de Oxaprozina no tratamento de eczema das mãos e dermatite de contato, respectivamente.

EXEMPLOSExemplo 1.

Uma composição farmacêutica tópica de acordo com a invenção foi preparada dissolvendo-se 2,5% ou 5,0% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina na fase de água da emulsão tópica com a seguinte composição (p/p):

Fase hidrofóbica

	Tween 80® (Monooleato de polioxietileno sorbitano)	1%
	Span 60® (emulsificador do tipo éster de sorbitano)	2%
10	Triglicerídeos de cadeia média (MCT)	20%
	Petrolato, branco	10%
	Parafina, leve	10%
	Cetanol	4%

Fase hidrofílica

15	Sal de monoetanolamina de oxaprozina	2,5%
	Água	42,5%
	Goma xantana	0,5%
	Glicerol	2%
	Propilenoglicol	2%
20	Álcool benzílico	0,5%

A emulsão foi preparada primeiro aquecendo-se a fase lipofílica e um pouco de fase hidrofílica (goma xantana e água) a 70 graus Celsius, e misturando-as. A fase hidrofílica restante é aquecida a 50°C e adicionada subsequentelemente resfriando-as sob agitação.

O sal de monoetanolamina foi preparado de acordo com o seguinte método vantajoso:

10,0 g de Oxaprozina foram dissolvidos em 230 ml de acetato de etilo sob aquecimento suave.

2,3 g de monoetanolamina foram dissolvidos em 30 ml de acetato de etila e adicionados à solução de Oxaprozina sob agitação. Depois de alguns segundos, uma precipitação significativa poderia ser observada. A solução foi permitida resfriar durante 60 minutos e o sal foi coletado por fil-

tração e secado.

Exemplo 2

Um indivíduo do sexo masculino de 71 anos de idade sofreu de dermatite de contato irritante durante mais do que 5 anos. A dermatite ficou normalmente situada nas pernas. Os sintomas da dermatite foram eritema, 5 esfoliação e prurido significantes.

Durante os últimos 5 anos, o indivíduo tem regularmente sido tratado com esteróides tópicos fortes com um efeito terapêutico relativamente bom no eritema, porém sem efeito a curto prazo no prurido. Durante um 10 agravamento da dermatite associada a uma coceira forte, o indivíduo iniciou um tratamento com a emulsão de acordo com o exemplo 1 contendo 5,0% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina. O indivíduo experimentou um alívio imediato e completo do prurido 20 minutos depois da aplicação da emulsão do exemplo 1. Para manter este nível de eficácia, o indivíduo teve 15 que reaplicar a emulsão diariamente três vezes no primeiro dia e duas vezes diariamente durante as próximas duas semanas, onde o eritema e esfoliação foram gradualmente reduzidos. Depois de 14 dias de tratamento, o eritema desapareceu completamente e o tratamento foi interrompido. Duas semanas depois, o eritema ainda não tinha reaparecido. Isto indica um efeito terapêutico 20 surpreendentemente bom não apenas no prurido, mas da mesma forma na doença subjacente.

Uma menina de 3½ anos de idade estava sofrendo de dermatite atópica durante pelo menos 2 anos. A dermatite estava presente na face e em mais do que 30% do corpo e foi caracterizada por eritema e prurido exten- 25 so. O indivíduo foi periodicamente tratado com ungüento de hidrocortisona ou creme de *pimecrolimus* com algum efeito sobre o eritema, porém sem efeito a curto prazo no prurido.

Durante um agravamento da dermatite com prurido extenso, o indivíduo foi tratado com a emulsão de acordo com o exemplo 1 contendo 30 2,5% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina. 15 minutos depois da aplicação da emulsão, o indivíduo experimentou um alívio completo do prurido, que durou 8 horas. Durante a semana seguinte, o tratamento foi repetido

quando necessário, 1 - 3 vezes diariamente e toda vez que uma recuperação completa de prurido fosse observada. Durante a semana de tratamento uma melhoria significativa de eritema foi observada indicando um efeito terapêutico surpreendentemente bom não apenas no prurido, porém da mesma forma na doença subjacente.

Exemplo 3

Uma mulher de 37 anos de idade, que previamente experimentou inflamação por mordida de inseto na pele com prurido e edema como sintomas predominantes, foi tratada com a emulsão de acordo com o exemplo 1 contendo 2,5% do sal de monoetanolamina de Oxaprozina após uma mordida de inseto por um mosquito. Este tratamento aliviou completamente o prurido depois de 20 minutos de aplicação da emulsão e o edema desapareceu durante a noite. Contrariamente, o tratamento de ataques de mosquito prévios com ungüento de hidrocortisona não reduziu satisfatoriamente o prurido e edema.

Exemplo 4

Um indivíduo masculino de 32 anos de idade sofreu de psoríase de placa durante mais do que dois anos. A doença foi visível nos cotovelos com eritema, esfoliação e prurido significantes. Durante um agravamento dos sintomas, o indivíduo iniciou uma semana de tratamento duas vezes diariamente com a emulsão de acordo com a reivindicação 1 contendo 5,0% do sal de monoetanolamina da Oxaprozina. O indivíduo experimentou um alívio imediato e significativo de prurido depois do primeiro tratamento. Este nível de eficácia foi mantido durante a semana inteira de tratamento. Além disso, uma redução significativa de eritema e esfoliação foi observada. Novamente, isto indicou um efeito terapêutico surpreendentemente bom não apenas no prurido, mas da mesma forma na doença subjacente.

Exemplo 5

O potencial antiinflamatório de Oxaprozina foi determinado avaliando-se a atividade inibidora de Oxaprozina contra as enzimas *Fosfodiesterase PDEIV*, *Proteína Tirosina Cinase SYK* e *Proteína Tirosina Cinase ZA70* (ZAP-70). Os ensaios de enzima foram conduzidos por MSD Pharma Servi-

ces.

A seguinte concentração de Oxaprozina (como o sal de monoetanolamina) resultou em 50% de inibição das seguintes enzimas (IC_{50});

Enzima	MDS Pharma Service Nº:	IC_{50}
Fosfodiesterase PDE IV	154000	22 μM
Proteína Tirosina Cinase, SYK,	155761	28 μM
Proteína Tirosina Cinase, ZA70 (ZAP-70)	155987	38 μM

Em comparação, Bufexamac apenas exibe efeito inibidor sobre a enzima PDE-IV.

Exemplo 6

A avaliação quanto ao Efeito Antiinflamatório na Oxazolona induziu Ensaio de Edema na Orelha do Camundongo.

A atividade antiinflamatória de Oxaprozina foi avaliada para administração tópica de Oxaprozina a oxazolona induziu inflamação na orelha em camundongos. Este método de avaliação é geralmente empregado por avaliação e estimativa de fármacos antiinflamatórios, em particular com respeito à inflamação vista em dermatite de contato. Valerato de Betametasona-17 foi empregado como o controle positivo.

A Oxaprozina na forma do sal de monoetanolamina foi administrada topicamente como uma diluição em acetona em uma quantidade de 250-1000 μg /orelha. Betametasona foi administrada topicamente em quantidades de 20 μg /orelha. Betametasona foi aplicada na forma comercial valerato de Celeston® 0,1%.

Procedimento de Teste

Dia 0

Todos os grupos foram imunizados com 20 μl de oxazolona, 1,6% em etanol 96% (p/v) na orelha esquerda e na direita.

Dia 7

As espessuras de orelha de todos os camundongos em ambos os lados esquerdo e direito foram medidas com um padrão de medida eletrônico. Todos os grupos foram desafiados com 20 μl de oxazolona (1,6% em etanol 96% (p/v)) na orelha esquerda e na orelha direita. O veículo (ace-

tona) ou soluções de artigo de teste foram administrados 20 minutos antes e 20 minutos depois do desafio de oxazolona.

Dia 8

- 24 horas depois do desafio de oxazolona, a espessura da orelha de todos os camundongos foi medida com um padrão de medida eletrônico.

Os grupos, doses e números de animais serão como segue:

Grupo	Fármaco	Dose	Números de animais
1	Veículo, acetona	-	1 - 10
2	Oxaprozina de Monoetanolamina	1000 µg/ orelha	11 - 20
3	Oxaprozina de Monoetanolamina	500 µg/ orelha	21 - 30
4	Oxaprozina de Monoetanolamina	250 µg/ orelha	31 - 40
5	17-Valerato de Betametasona	20 µg/orelha	41 - 50

- As espessuras médias das orelhas e desvios padrão foram calculadas. O inchaço da orelha foi calculado como a diferença entre as espessuras da orelha no dia 7 e no dia 8. A inibição percentual do inchaço da orelha foi avaliada como a diferença entre o inchaço de orelha médio do grupo 1 e o inchaço de orelha médio de grupos 2 a 5 expressos em percentual.

Estatísticas

- Diferenças no inchaço de orelha entre o grupo tratado com veículo e os outros grupos foram testadas quanto à significância empregando um método estatístico não-paramétrico de análise, o teste U de Mann-Whitney. O nível requerido de significância foi $p < 0,05$.

Resultados

- O desafio de oxazolona causou uma inflamação nas orelhas, que foi significativa no grupo tratado com veículo depois de 24 horas uma vez que as orelhas estavam inchadas e vermelhas claras. Os artigos de teste a até certo ponto preveniram a reação. Nenhuma reação adversa a quaisquer dos artigos de teste foi observada.

Inchaço na Orelha

- As várias concentrações dos artigos de teste inibiram o inchaço na orelha como mostrado na tabela abaixo:

Fármaco	Dose	% de inibição de inchaço na orelha	Teste U de Mann-Whitney
Veículo, acetona	-	-	-
Oxaprozina de Monoetanolamina	1000 µg/orelha	95	P < 0,001
Oxaprozina de Monoetanolamina	500 µg/orelha	77	P < 0,001
Oxaprozina de Monoetanolamina	250 µg/orelha	53	P < 0,001
17-valerato de Betametasona	20 µg/orelha	66	P < 0,001

Conclusão

O sal de monoetanolamina de Oxaprozina da invenção exibiu uma inibição altamente significativa e dependente de dose de inchaço de orelha. A inibição observada com a dose mais alta foi significativamente mais forte do que a inibição obtida com 17-valerato de Betametasona em seu nível de dose clinicamente empregado.

Os dados indicam que o sal de monoetanolamina de Oxaprozina da invenção tem um efeito supressor forte sobre dermatite de contato.

Exemplo 7

A comparação de Oxaprozina e Bufexamac na Oxazolona induziu Ensaio de Edema de Orelha de Camundongo.

A atividade antiinflamatória de Oxaprozina em comparação a Bufexamac foi avaliada empregando o mesmo método de teste como descrito no Exemplo 6. Ambos os artigos de teste foram aplicados em uma dose de 500 µg/orelha e dissolvidos em etanol 96%. Betametasona, como o controle positivo foi administrado topicamente em quantidades de 20 µg/orelha.

Resultados:

Oxaprozina mostrou uma inibição estatisticamente significativa da formação de edema de orelha, porém Bufexamac não inibiu de modo algum a formação de edema na orelha.

Exemplo 8

Irritação dérmica aguda

Uma amostra de oxaprozina como o sal de monoetanolamina foi

preparada em duas concentrações (2,5% e 5% em peso) por diluição com água e testada quanto à irritação dérmica aguda.

Procedimento:

5 A amostra foi aplicada em uma dose de 0,5 mL, em uma área da pele não danificada do flanco direito de cada animal. O emplastro foi posto na posição com uma tira de fita adesiva cirúrgica.

No flanco esquerdo, uma área não tratada serviu como o controle.

10 As reações de pele foram avaliadas depois de 1 hora e em seguida depois de 24, 48 e 72 horas após a remoção do emplastro de acordo com a seguinte escala de classificação:

Escala de classificação:

15 Eritema (0: Nenhum eritema, 1: Eritema leve (pouco perceptível), 2: Eritema definido, 3: Eritema moderado a severo, 4: Eritema Severo (roxo) com formação de escaras (lesões profundas) impedindo eritema de ser classificado).

20 Edema (0: Nenhum edema, 1: Edema muito leve (pouco perceptível), 2: Edema leve (contorno claramente definido), 3: Edema moderado (espessura), 4: Edema severo (espessura maior do que 1 mm, superfície maior do que zona de aplicação)

Resultados:

Com respeito à Oxaprozina (2,5% em peso), nenhuma reação cutânea (eritema e edema) foi observada independente do tempo de exame.

25 Com respeito à Oxaprozina (5% em peso), apenas um eritema leve sobre a área tratada no tempo de leitura de 1 hora foi observado. Esta reação foi totalmente reversível entre o 2º e 3º dias do teste.

Fototoxicidade:

30 Teste para fototoxicidade é realizado para avaliar o risco de reações cutâneas no porquinho-da-índia após exposição à radiação ultravioleta.

Procedimento:

Oxaprozina (fornecida como seu sal de monoetanolamina) foi

diluída em água para produzir soluções contendo 2,5% ou 5% em peso do sal de Oxaprozina. A solução foi aplicada em uma dose de 0,5 mL sobre o flanco da mão direita inteiro de cada porquinho-da-índia. Trinta minutos depois do tratamento, os animais foram submetidos a radiações ultravioletas (UV-B primeiro e em seguida UV-A).

Os animais foram irradiados com a fonte de irradiação VLX 3W (Biotronic, Vilbert Lourmat) na Dose Eritematosa Não Máxima (M.N.E.D) 7000 J/cm² para UV-A e 150mJ/cm² para UV-B.

Resultados:

Uma avaliação macroscópica das reações cutâneas (eritema e edema) foi conduzida 24 e 48 horas depois da irradiação. Nenhuma reação cutânea macroscópica foi atribuível à fotoirritação quando comparado com as reações notadas nos sítios de referência (8-Metoxipsoralen: referência positiva e produto apenas: referência negativa). Desse modo, Oxaprozina não é fototóxica.

Sensibilização da Pele

O teste quanto à sensibilização da pele é realizado de acordo com o método de Magnusson e Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) e de acordo com O.E.C.D. Norma N° 406 de 17 de julho de 1992, e o método teste B.6 da Diretiva E.E.C 96/54.

Procedimento:

Oxaprozina (fornecida como seu sal de monoetanolamina) foi diluída em água para produzir soluções contendo 2,5% em peso do sal de Oxaprozina.

Os porquinhos-da-índia albinos da cepa Dunkin-Hartley foram expostos ao item de teste depois de um período de aclimatização de pelo menos cinco dias.

A Concentração Não Necrotizante Máxima (M.N.N.C.) foi determinada através de injeção por via transdérmica pelas seguintes concentrações: 2,5%, 1,25%, 0,625%, 0,3125%, 0,1562% e 0,078% diluídas em solução salina fisiológica.

A Concentração Não Irritante Pré-Máxima (pré-M.N.I.C.) foi de-

terminada por aplicação do item de teste sob um curativo oclusivo durante 24 horas, nas seguintes concentrações: 2,5%, 1,25%, 0,625%, 0,3125% diluídas em solução salina fisiológica.

- 5 A Concentração Não Irritante Máxima (M.N.I.C.) foi determinada inicialmente estabelecendo-se uma fase de indução por injeção intradérmica com uma solução salina fisiológica e por aplicação tópica de água destilada seguido por uma fase restante de 18 dias. Na fase de desafio onde o item permanece sob curativo oclusivo durante 24 horas, o item de teste foi aplicado à pele dos porquinhos-da-índia Albinos nas seguintes concentrações:
- 10 2,5%, 1,25%, 0,625%, 0,3125% diluídas em solução salina fisiológica.

Resultados:

- Nenhuma reação cutânea macroscópica atribuível à alergia foi registrada durante o exame após a remoção do curativo oclusivo (fase de desafio) dos animais do grupo tratado. Nenhuma reação de intolerância cutânea foi registrada em animais do grupo de controle negativo. Desse modo,
- 15 sal de monoetanolamina de Oxaprozina é constatado não causar reações de sensibilização.

Exemplo 9

- A tolerância cutânea de uma emulsão (Exemplo 1) contendo
- 20 Oxaprozina (como o sal de monoetanolamina) 2,5% e 5% em peso, respectivamente, foi testada quanto à aplicação diária em uma dose de 2 ml por animal por dia durante 28 dias consecutivos sobre a pele não danificada de coelhos.

- Exames cutâneos macroscópicos foram realizados diariamente
- 25 durante os 28 dias justamente antes da aplicação diária da emulsão. Eritema de pele, edema, secura, elasticidade e espessura da dobra de pele foram avaliados.

- Os resultados obtidos mostraram eritema leve e edema depois de alguns dias de tratamento porém foram totalmente invertidos antes do 19º
- 30 e 10º dias, respectivamente. A secura foi muito notada no princípio do tratamento e foi da mesma forma observado leve engrossamento da dobra da pele. O investigador concluiu que a emulsão, igualmente em 2,5% e 5% de

concentração, apresentou boa tolerância cutânea dérmica depois da aplicação repetida durante 28 dias.

Exemplo 10

A eficácia de Oxaprozina ou um composto relacionado para tratar e prevenir eczema das mãos pode ser testada em um tratamento cego com a preparação de estudo ou veículo duas vezes diariamente durante 4 semanas em 2 grupos de tratamento com dermatite das mãos crônica. A metade dos pacientes será tratada com uma formulação em creme de Oxaprozina, por exemplo sal de monoetanolamina de Oxaprozina em uma concentração de 2,5% e a segunda metade com o veículo em creme. A avaliação clínica será realizada no dia 1 antes do primeiro tratamento (linha de referência) e depois de 1, 2, 3 e 4 semanas de tratamento. Adicionalmente, os pacientes responderão um questionário para determinação do Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia, uma avaliação global de pacientes será realizada. A dosagem a ser aplicada é aproximadamente 25 mg por dia e as quantidades de dosagem totais em aproximadamente 700 mg.

A avaliação clínica pode ser feita de acordo com o sistema de classificação de HECSI que é uma avaliação objetiva e precisa da severidade do eczema das mãos. Isto incorpora igualmente a extensão e a intensidade da doença. Cada das mãos é dividida em cinco áreas (pontas do dedo, dedos (menos as pontas), palmas, atrás da mão e pulsos). Para cada uma destas áreas a intensidade de cada dentre sinais clínicos, eritema, induração/papulação, vesículas, fissura, esfoliação e edema é classificada na seguinte escala de quatro pontos:

0 = nenhuma mudança de pele, 1 = doença suave, 2 = moderada, 3 = severa

Para cada local (total de ambas as mãos) um escore de 0 a 4 é determinado quanto à extensão de sintomas clínicos com respeito ao percentual da área afetada:

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

Finalmente, o escore determinado quanto à extensão em cada local é multiplicado pela soma da intensidade de cada característica clínica

(Eritema (E), Infiltração/papulação (I), Vesículas (V), Fissuras (F), Esfoliação (S), Edema (O).

Exemplo 11

A eficácia de Oxaprozina ou um composto relacionado para tratar e prevenir dermatite de contato pode ser avaliada clinicamente em seres humanos em um estudo duplo cego controlado aleatorizado empregando as pessoas de teste com alergia a níquel conhecida e com pele saudável na área de teste. De acordo com um procedimento padrão, pelo menos três campos de teste de pele saudável localizados na parte de trás são nomeados a cada pessoa de teste, em que a alergia de campos é provocada por aplicação de vaselina de sulfato de níquel II e o medicamento de teste é aplicado para testar a eficácia. O medicamento de teste pode ser uma formulação em creme de Oxaprozina, por exemplo, sal de monoetanolamina de Oxaprozina em uma concentração de 2,5% ou 5% onde a dose diária aplicada no campo de teste é aproximadamente 15 mg e 40 mg, respectivamente. Como controle positivo pode ser empregado Creme de 17-valerato de Betametasona a 0,1%, onde a dose diária aplicada é aproximadamente 0,6 mg de betametasona/dia. Além disso, o veículo livre de ingrediente ativo é da mesma forma testado. No dia 1, medicamento de estudo, controle positivo e veículo são aplicados para testar os campos (= pré-tratamento) em que aproximadamente 200 µl de cada preparação de estudo serão aplicados aos campos de teste respectivos, por exemplo, empregando-se câmaras de teste especiais (Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finland, 18 mm de diâmetro interno.

No dia consecutivo, os campos de teste pré-tratados serão tratados com duas concentrações de vaselina de sulfato de níquel II para induzir uma reação alérgica ou com vaselina durante 1 hora. O tratamento com as concentrações diferentes de vaselina de sulfato de níquel II será realizado em uma área menor no meio dos campos de teste pré-tratados definidos empregando câmaras de teste menores, por exemplo, Finn Chambers®, Epitest Ltd. Oy, Finland, 12 mm de diâmetro interno. Aproximadamente 30 µl de vaselina de sulfato de níquel II ou vaselina serão empregados. Depois desta

indução, a eficácia do tratamento preventivo com as preparações de estudo será avaliada. Nos dias de estudo 4 a 7, os campos de teste serão tratados como descrito durante dia 1 com as preparações de estudo uma vez por dia para avaliar a eficácia no tratamento de dermatite de contato. A extensão do

5 prejuízo de barreira epidérmica medida por TEWL, vermelhidão da pele medida por cromametria e condição de pele clínica avaliada por classificação serão determinadas. Além disso, a fotodocumentação será realizada. A avaliação clínica será realizada de acordo com a seguinte contagem:

0 = nenhuma reação, 1 = eritema, porém nenhuma induração, 2

10 = eritema, induração, possíveis pápulas discretas, 3 = eritema, induração, pápulas, vesícula, 4 = eritema, induração, vesícula de confluência.

A perda de água transepidérmica (evaporimetria) é um método não-invasivo amplamente empregado para avaliação de prejuízo da pele. A epiderme de pele intacta saudável representa uma barreira que minimiza

15 a perda de água externa. Qualquer prejuízo desta barreira resulta em um aumento da permeabilidade à água com um aumento correspondente de TEWL. Valores de TEWL aumentados serão esperados nos campos de teste lesionais em indivíduos com reações alérgicas induzidas pelo tratamento com vaselina de sulfato de níquel II.

REIVINDICAÇÕES

5 1. Uso de Oxaprozina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma para a preparação de um medicamento para o tratamento de prurido na pele de um indivíduo, em que o medicamento é formulado para administração tópica à pele.

 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado a ou é causado por uma doença dermatológica.

 3. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido é causado por ou associado a uma reação de hipersensibilidade na pele.

10 4. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido é causado por ou associado a uma reação de alergia tipo IV na pele.

 5. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido é causado por ou associado a uma reação de alergia tipo I na pele.

15 6. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado a ou causado por doenças dermatológicas selecionadas a partir do grupo consistindo em inflamação de mordida de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurigo nodular, sarna, queimadura de sol e urticária.

20 7. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado a eczema asteatótico, prurido sênil, dermatite de estase, psoríase, dermatite seborreica e seborréia.

 8. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado a medicamentos sistêmicos.

25 9. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado à exposição à água.

30 10. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o prurido está associado a uma doença sistêmica selecionada a partir do grupo consistindo em diabetes, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestase intra-hepática, icterícia obstrutiva, cirrose biliar primária, colestase induzida por fármaco, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia vera, deficiência de

ferro, Doença de Hodgkin, Micose fungóide, Linfossarcoma, leucemia Crônica, Mileomatose, Paraproteinemia, doença de Mastócito, HIV, linfoma de célula T, leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica, distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores cerebrais.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmaceuticamente aceitável da mesma de 2,5% em peso.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmaceuticamente aceitável da mesma de 6% em peso.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 1+, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmaceuticamente aceitável da mesma de 7% em peso.

14. Método para tratar prurido na pele, compreendendo topicamente administrar Oxaprozina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma à pele de um indivíduo.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado a ou é causado por uma doença dermatológica.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido é causado por ou associado a uma reação de hipersensibilidade na pele.

17. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido é causado por ou associado a uma reação de alergia tipo IV na pele.

18. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido é causado por ou associado a uma reação de alergia tipo I na pele.

19. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido é associado a ou causado por doenças dermatológicas selecionadas a partir do grupo consistindo em inflamação de mordida de inseto, penfigóide bolhoso, linfoma de célula T cutâneo, dermatite herpetiforme, foliculite, líquen plano, líquen simples crônico, pediculose, prurigo nodular, sarna, queimadura

de sol e urticária.

20. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado a eczema asteatótico, prurido sênil, dermatite de estase, psoríase, dermatite seborreica e seborréia.

5 21. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado a medicamentos sistêmicos.

22. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado a exposição à água.

10 23. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o prurido está associado a uma doença sistêmica selecionada a partir do grupo consistindo em diabetes, hipertireoidismo, hipotireoidismo, distúrbios da glândula paratireóide, síndrome carcinóide, doença hepática, gravidez, colestase intra-hepática, icterícia obstrutiva, cirrose biliar primária, colestase induzida por fármaco, insuficiência renal crônica, uremia, policitemia vera, deficiência
15 de ferro, Doença de Hodgkin, Micose fungóide, Linfossarcoma, leucemia Crônica, Mileomatose, Paraproteïnemia, doença de Mastócito, HIV, linfoma de célula T, leucemia, mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström, micose fungóide, gamopatia benigna, mastocitose sistêmica, distúrbios hematológicos e linfoproliferativos, carcinomatose, adenocarcinoma e carcinoma
20 de célula escamosa de vários órgãos, tumor de cérebro, esclerose múltipla e tumores cerebrais.

24. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmacêuticamente aceitável da mesma de 2,5% em peso.

25 25. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o sal farmacêuticamente aceitável da mesma de 6% em peso.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 14, em que o medicamento compreende uma quantidade de Oxaprozina ou o
30 sal farmacêuticamente aceitável da mesma de 7% em peso.