



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 271**

51 Int. Cl.:
A61K 31/05 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02798982 .1**
96 Fecha de presentación : **17.09.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1435927**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Uso de totarol para el tratamiento del prurito.**

30 Prioridad: **17.09.2001 US 322662 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2009

73 Titular/es: **JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
COMPANIES, Inc.
199 Grandview Road
Skillman, New Jersey 08558, US**

72 Inventor/es: **Gendimenico, Gerard, J.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 319 271 T3

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

ES 2 319 271 T3

DESCRIPCIÓN

Uso de totarol para el tratamiento del prurito.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del prurito.

10 **Antecedentes de la invención**

El totarol pertenece a la familia terpenoide de productos naturales. La fuente primaria de totarol es el árbol Podocarp (*Podocarpus totara*), nativo de Nueva Zelanda. El totarol puede extraerse a partir de la madera del tronco de árboles Podocarp descompuestos.

15 El totarol es conocido por ser un agente antibacteriano con potentes efectos sobre organismos gram-positivos, incluyendo *S. mutans*, *B. subtilis*, *S. aureus* y *P. acnes*. Véase Kubo, I. y otros, *J. Nat. Prod.*, vol. 55, págs. 1436-1440, (1992). El uso tópico del totarol como un agente antibacteriano se describe en la Patente Japonesa No. 2.700.071 B2.

20 El Documento JP-A-01 311 019 divulga el tratamiento del acné vulgar con totarol.

Los efectos antioxidantes del totarol han sido igualmente descritos usando sistemas *in vitro*. Estos incluyen la inhibición de la oxidación del ácido linoleico y la supresión de la peroxidación lípida en mitocondrias y microsomas. Véase Haraguchi, H. y otros, *Planta Medica*, vol. 63, págs. 213-215, (1997).

25 De manera sorprendente, los presentes solicitantes han encontrado que el totarol es eficaz también como un agente anti-inflamatorio tópico.

Sumario de la invención

30 La invención caracteriza el uso del totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para aplicación tópica para tratar el prurito.

35 Otras características y ventajas de la presente invención resultarán obvias a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

40 Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el comúnmente conocido por un experto normal en la técnica a la cual pertenece la invención. Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes de ingredientes son porcentajes en peso (% p/p).

Definiciones

45 Tal como se usa en la presente memoria, “aplicación tópica” o “aplicando tópicamente” significa extender o esparcir directamente sobre la piel exterior mediante el uso, por ejemplo, de las manos o de un aplicador tal como una toallita.

50 Tal como se usa en la presente memoria, “farmacéuticamente aceptable” significa que el totarol o un éster del mismo, agentes farmacéuticamente activos o ingredientes activos que el término describe, son adecuados para uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel) sin una indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, medida con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 Tal como se usa en la presente memoria, “cantidad segura y eficaz” significa una cantidad de compuesto o composición (por ejemplo, el totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo) suficiente para inducir de manera significativa una modificación positiva en el estado a regular o tratar, pero suficientemente baja como para evitar serios efectos secundarios. La cantidad segura y eficaz del compuesto o composición variará con la edad y estado físico del usuario final, la severidad del estado a tratar/prevenir, la duración del tratamiento, la naturaleza de terapia concurrente, el compuesto o composición específica usada, el vehículo tópico farmacéuticamente aceptable particular usado, y factores similares.

Totarol

65 La composición usada en la presente invención comprende totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. El totarol es un compuesto que tiene la estructura mostrada a continuación en la Figura 1.

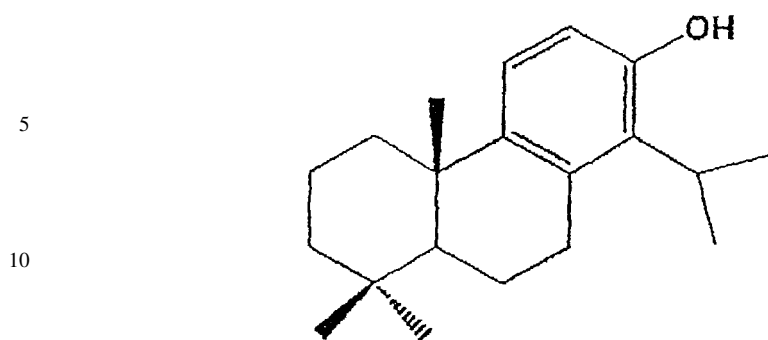


Figura 1

15

El medicamento comprende una cantidad segura y eficaz de totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el medicamento comprende una cantidad segura y eficaz de totarol. En una realización, el totarol se aísla a partir una fuente natural. Los ejemplos de dichas fuentes naturales incluyen, pero sin limitarse a ellas, el árbol Podocarp y plantas procedentes de la familia Cupresáceas. En una realización, el totarol se fabrica de manera

20

sintética. En una realización, el totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición en una cantidad desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 20% en peso de la composición total, en particular en una cantidad desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5% en peso de la composición total.

25 *Sales o ésteres farmacéuticamente aceptables*

25

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellas, las de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, ácido acético, láctico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, metanosulfónico, toluenosulfónico, o pámico), así como ácidos polímeros (por ejemplo, tánico o carboximetilcelulosa) y sales con ácidos inorgánicos tales como un ácido hidrohálico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico). Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellos, ésteres de alquilo de C2-C6 tales como ésteres de metilo y ésteres de etilo.

30

El uso de acuerdo con la presente invención implica el uso de formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel. En una realización, el uso de una composición que comprende el totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable. En una realización, el vehículo tópico farmacéuticamente aceptable es desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 99,99%, en peso, de la composición (por ejemplo, desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 95%, en peso, de la composición).

35

Las composiciones pueden llevarse a cabo dentro de una amplia diversidad de tipos de productos, los cuales incluyen, pero sin limitarse a ellos, lociones, cremas, geles, bastoncillos, pulverizadores, cremas de afeitar, ungüentos, barras sólidas y lavados líquidos para limpieza, champús, pastas, polvos, espumas, cremas de afeitar, toallitas, parches, lacas de uñas, apósitos para heridas, vendajes adhesivos, hidrogeles, películas y maquillajes tales como correctores, bases de maquillajes, máscaras y lápices de labios. Estos tipos de productos pueden comprender diversos tipos de vehículos tópicos farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero sin limitarse a ellos, soluciones, emulsiones (por ejemplo, microemulsiones y nanoemulsiones), geles, sólidos, micelas, y liposomas. Lo siguiente, son ejemplos no limitativos de dichos vehículos tópicos. Otros vehículos tópicos pueden ser formulados por expertos normales en la técnica.

40

45

Las composiciones tópicas útiles en la presente invención pueden formularse como soluciones. Típicamente, las soluciones incluyen un disolvente acuoso (por ejemplo, desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 99,99%, tal como aproximadamente 90% hasta aproximadamente 99%, en peso de un disolvente acuoso farmacéuticamente aceptable).

50

Las composiciones tópicas útiles en la invención sujeto, pueden formularse como una solución que comprende un emoliente. Preferiblemente, dichas composiciones contienen desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 50% de un emoliente(s). Tal como se usa aquí, "emoliente" se refiere a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Son conocidos y pueden usarse aquí una amplia diversidad de emolientes adecuados. Véase el *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, eds. Wenniger and McEwen, págs.. 1656-61, 1626, y 1654-55 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 7th Edition, 1997) (denominado en adelante aquí "ICI Handbook"), contiene numerosos ejemplos de materiales adecuados.

55

60

A partir de una solución de este tipo puede hacerse una loción. Típicamente, las lociones comprenden desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20% (por ejemplo, desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 10%) de un emoliente(s) y desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 90% (por ejemplo, desde aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%) de agua.

65

Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Típicamente, una crema comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50% (por ejemplo, desde aproximadamente 10% hasta

ES 2 319 271 T3

aproximadamente 20%) de un emoliente(s) y desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 85% (por ejemplo, desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 75%) de agua.

Otro tipo aún de producto que puede formularse a partir de una solución es un ungüento. Un ungüento puede comprender una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semi-sólidos. Un ungüento puede comprender desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 10% de un emoliente(s) más desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 2% de un agente(s) espesante. Una descripción más completa de agentes espesantes o de agentes para incremento de la viscosidad útiles aquí pueden encontrarse en el *ICI Handbook*, págs.. 1693-1697.

Las composiciones tópicas útiles en la presente invención pueden igualmente formularse como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% (por ejemplo, desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 5%) del vehículo comprende un emulsificador(es). Los emulsificadores pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los emulsificadores adecuados se encuentran descritos en el *ICI Handbook*, págs. 1673-1686.

Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente, dichas soluciones comprenden desde 0,5% hasta aproximadamente 5% de un emulsificador(es). Dichas cremas comprenderían, típicamente, desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20% (por ejemplo, desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 10%) de un emoliente(s); desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% (por ejemplo, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%) de agua; y desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% (por ejemplo, desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 5%) de un emulsificador(es).

Las preparaciones para el cuidado de la piel de emulsión monofase, tales como lociones y cremas, del tipo de aceite en agua y de agua en aceite son bien conocidas en la técnica cosmética y son útiles en la invención sujeto. Las composiciones de emulsión multifase, tales como del tipo agua en aceite en agua, son igualmente útiles en la invención sujeto. En general, dichas emulsiones monofase o multifase contienen agua, emolientes, y emulsificadores como ingredientes esenciales.

Las composiciones tópicas de esta invención pueden formularse igualmente como un gel (por ejemplo, un gel acuoso que usa un agente(s) gelificante). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos incluyen, pero sin limitarse a ellos, gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilatos, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetil celulosa e hidroxipropil celulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (tal como aceite mineral) incluyen, pero sin limitarse a ellos, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Típicamente, dichos geles comprenden entre aproximadamente 0,1% y 5%, en peso, de dichos agentes gelificantes.

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden también formularse dentro de una formulación sólida (por ejemplo, un bastoncillo a base de cera, composición de pastilla de jabón, polvo, o toallita conteniendo polvo).

Las formulaciones liposómicas son composiciones igualmente útiles de la invención sujeto. Los ejemplos de liposomas son liposomas unilamelares, multilamelares, y paucilamelares, los cuales pueden o no contener fosfolípidos. Típicamente, los liposomas tienen tamaños desde aproximadamente 50 nm hasta aproximadamente 10 micrómetros, tal como aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1 micrómetro. Dichas composiciones pueden prepararse combinando, en primer lugar, hesperetina con un fosfolípido, tal como dipalmitoilfosfatidil colina, colesterol y agua. Los lípidos epidérmicos de composición adecuada para la formación de liposomas pueden ser substituidos por el fosfolípido. Los ejemplos de dichos líquidos epidérmicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, monoésteres y diésteres de glicerilo, éteres grasos de polietileno, y esteroleos. A continuación, la preparación de liposoma puede incorporarse dentro de uno de los vehículos anteriores (por ejemplo, suspendida en una solución, gel, o una emulsión de aceite en agua) con el fin de producir la formulación liposómica.

Las formulaciones de micelas son también composiciones útiles de la invención sujeto. Dichas composiciones pueden prepararse usando tensioactivos de cadena sencilla y lípidos. Típicamente, las micelas tienen un tamaño desde aproximadamente 1 nm hasta 100 nm, tal como desde aproximadamente 10 nm hasta aproximadamente 50 nm. A continuación, la preparación de micela puede incorporarse dentro de uno de los vehículos anteriores (por ejemplo, un gel o una solución) con el fin de producir la formulación de micela.

Las composiciones tópicas útiles en la invención sujeto pueden contener, además de los componentes anteriormente mencionados, una amplia diversidad de materiales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua adicionales convencionalmente usados en composiciones para uso sobre la piel, cabello, y uñas a sus proporciones establecidas en la técnica.

Agentes farmacéuticamente activos adicionales

En una realización, la composición tópica comprende además otro agente farmacéuticamente activo además del to-tarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Lo que se entiende por un "agente farmacéuticamente activo" es un compuesto que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre la piel, cabello, o uñas, por ejemplo, agentes para dar luminosidad, agentes oscurecedores tales como agentes auto-bronceadores, agentes anti-acné, agentes para control del brillo, agentes antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-micóticos, agentes anti-parásitos, anal-

gésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensioactivos, humectadores, nutrientes, vitaminas, potenciadores energéticos, agentes anti-transpiración, astringentes, desodorantes, eliminadores del cabello, agentes reafirmantes, agentes anti-callos, y agentes para el acondicionamiento del cabello, uñas, y/o piel.

5

En una realización, el agente está seleccionado, pero sin limitarse a él, entre el grupo constituido por hidroxí ácidos, peróxido de benzoilo, resorcinol sulfurado, ácido ascórbico, D-pantenol, hidroquinona, octil metoxicinnamato, dióxido de titanio, octil salicilato, homosalato, avobenzona, polifenólicos, carotenoides, desactivadores de radicales libres, depuradores rotatorios, retinoides tales como ácido retinoico, retinol y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas tales como proteasas (por ejemplo, tripsina), inhibidores de enzimas, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides tales como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre tales como cloruro de cobre, coenzima Q10, péptidos tales como los descritos en la Solicitud de Patente PCT WO 00/15188, ácido lipoico, aminoácidos tales como prolina y tirosina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones tales como NADH y FADH2, y otros extractos botánicos tales como aloe vera y soja, y derivados y mezclas de los mismos. Típicamente, el agente farmacéuticamente activo estará presente en la composición de la invención en una cantidad de desde aproximadamente 0,001% hasta aproximadamente 20% en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 10% tal como aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5%.

Los ejemplos de vitaminas incluyen, pero sin limitarse a ellas, vitamina A, vitaminas B tales como vitamina B3, vitamina B5, y vitamina B12, vitamina C, vitamina K y vitamina E y derivados de las mismas.

Los ejemplos de hidroxí ácidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, y ácido tartárico.

25

En una realización la composición comprende además otro agente anti-inflamatorio. En una realización, la composición comprende una cantidad segura y eficaz de un agente anti-inflamatorio seleccionado entre el grupo constituido por corticosteroides tales como hidrocortisona, betametasona, mometasona, alclometasona, clobetasol, prednicartrato, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos tales como inhibidores de COX, inhibidores de LOX, e inhibidores de quinasa p38, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina, e inhibidores de la síntesis de citocina.

30

En una realización, la composición comprende además un agente analgésico y/o anti-prurito. En una realización, la composición comprende una cantidad segura y eficaz de mentol, alcanfor, una antihistamina, un anestésico local tal como tetracaína, lidocaína, prolicaína, benzocaína, bupivacaína, mepivacaína, dibucaína, etidocaína, butacaína, ciclometacaína, hexilcaína, proparacaína, y lopivacaína, capsaicina, y harina de avena.

35

Típicamente, el agente anti-inflamatorio, analgésico, o anti-pruritos estará presente en la composición en una cantidad desde aproximadamente 0,001% hasta aproximadamente 10% en peso, en particular en una cantidad desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2% en peso.

40

En una realización, la composición contiene un antioxidante. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero sin limitarse a ellos, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos sulhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito sódico y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina, y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferilo), tocotrienoles, y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de esta invención, incluyen, pero sin limitarse a ellos, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de dichos extractos naturales incluyen pepita de uva, té verde, corteza de pino, y propóleos. Otros ejemplos de antioxidantes pueden encontrarse en las págs. 1612-13 del *ICI Handbook*.

50

Otros materiales

55

Igualmente, pueden estar presentes otros diversos materiales en las composiciones útiles en la invención sujeto. Estos incluyen humectantes, conservantes, agentes quelantes, y ajustadores del pH. Los ejemplos de dichos agentes están descritos en el *ICI Handbook*, págs. 1661-62, 1654-55, 1626, y 1653, respectivamente. Además, las composiciones tópicas útiles aquí pueden contener adyuvantes cosméticos convencionales, tales como colorantes, pigmentos, y fragancias.

60

Agua mineral

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse usando un agua mineral. En una realización, el agua mineral tiene una mineralización (es decir, la suma de las concentraciones de los aniones y cationes presentes en el agua) de al menos aproximadamente 200 mg/l (por ejemplo, desde aproximadamente 300 mg/l hasta aproximadamente 1000 mg/l). En una realización, el agua mineral comprende al menos aproximadamente 10 mg/l de calcio y/o al menos aproximadamente 5 mg/l de magnesio.

65

Aplicación tópica

En una realización, la composición se aplica tópicamente al menos una vez a la semana, tal como una o dos veces al día. En otra realización, la composición se aplica tópicamente hasta que el prurito se ha reducido o eliminado a satisfacción del usuario (por ejemplo, un humano).

Ejemplo 1

10 Para referencia

La dermatitis de contacto alérgica es un modelo animal de inflamación de la piel que imita muchos aspectos de la inflamación de la piel humana. Véase, Young, JM, De Young, LM, "Cutaneous Models of Inflammation for the Evaluation of Topical and Systemic Pharmacological Agents"; en *Pharmacological Methods in the Control of Inflammation*, Alan R. Liss, Inc., págs. 215-231, (1989). Este modelo se usó para demostrar la actividad anti-inflamatoria del totarol. La respuesta inflamatoria se estableció mediante el uso de oxazolona como el sensibilizador químico. Un agente anti-inflamatorio tópico se evalúa midiendo su capacidad para suprimir la reacción de hinchazón de una oreja después de la aplicación de una dosis de exposición de oxazolona a la oreja, seguido del agente de ensayo.

20 En este ensayo, se evaluó el totarol (Mende-DEK Limited, Masterton, New Zealand) contra hidrocortisona, un esteroide conocido por inhibir la dermatitis de contacto alérgica. Se indujeron ratones albinos machos CD-1, de 7-9 semanas de edad, sobre el abdomen rasurado con 50 μ l de oxazolona al 3% en acetona/aceite de maíz (Día 0). El Día 5, se aplicó un volumen de 20 μ l de oxazolona al 2% en acetona a la oreja izquierda dorsal del ratón. Los agentes de ensayo se aplicaron a la oreja izquierda (20 μ l) 1 hora después de la exposición a oxazolona en un vehículo de 70% de etanol/30% de propileno glicol. La oreja derecha no se trató. Los ratones se sacrificaron mediante inhalación de CO₂ 24 horas después de la exposición a oxazolona, se extirparon las orejas izquierda y derecha y se extrajo una biopsia de 7 mm de cada oreja y se pesaron. Se calcularon las diferencias en los pesos de las biopsias entre la oreja derecha e izquierda; en la Tabla 1 se representan las mismas. Los efectos anti-inflamatorios son evidentes como una inhibición del incremento en el peso de la oreja.

30 TABLA 1

| Tratamiento | Dosis, como % p/v | % de inhibición de la respuesta de hinchamiento de la oreja* |
|----------------|----------------------|---|
| Hidrocortisona | 0,1 | 84,2 |
| | 0,01 | 65,5 |
| | 0,001 | 36,0 |
| Totarol | 1 | 82,3 |
| | 0,3 | 80,0 |
| | 0,03 | 44,6 |

* % de inhibición = ((Peso de biopsia del vehículo – Peso de biopsia del tratamiento) / Peso de biopsia del vehículo) x 100

55 El totarol fue altamente eficaz como un agente anti-inflamatorio tópico con inhibición dependiente de la dosis de la respuesta inflamatoria. A sus dos dosis más altas, el totarol fue equivalente en actividad a la dosis más alta de hidrocortisona.

Ejemplo 2

60 Para referencia

La inflamación neurosensorial, también denominada como inflamación neurogénica, es un tipo de inflamación iniciada por la activación de los nervios sensoriales en la piel. Ciertas sustancias naturales que actúan sobre receptores vanilloides dan lugar a que los nervios (fibras C) liberen neuropéptidos inflamatorios tal como sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina. En la piel del ratón, se produce rápidamente una respuesta de edema tras la aplicación de o bien activadores del receptor vanilloide, o de capsaicina o bien de resiniferatoxina. Los compuestos que inhiben la respuesta a la estimulación neurosensorial podrían ser útiles como analgésicos tópicos, inhibidores del prurito o agentes calmantes para piel irradiada o dañada. Véase, Patente de EE.UU. 6.090.811.

ES 2 319 271 T3

Se usaron ratones macho albinos CD-1, de 7-9 semanas de edad. Se preparó rosiniferatoxina sola (0,05%) o una combinación de rosiniferatoxina al 0,05% con el compuesto de ensayo en acetona. Se aplicó un volumen de 20 μ l de las soluciones a las orejas izquierdas (10 ratones por grupo de tratamiento). La oreja derecha no se trató. Los ratones se sacrificaron mediante inhalación de CO₂ 30 minutos después de la aplicación de las soluciones. Se extirparon las orejas izquierda y derecha y se extrajo una biopsia de 7 mm de cada oreja y se pesaron. Se calculó las diferencias en los pesos de las biopsias entre la oreja derecha e izquierda. El por ciento de inhibición se calculó comparando los tratamientos con rosiniferatoxina sola. Los efectos anti-edema de los compuestos son evidentes como una inhibición del incremento en el peso de la oreja. En la Tabla 2 se representan los resultados.

TABLA 2

| Tratamiento | Dosis tópica, como % p/v | % de inhibición del edema de la oreja* |
|-------------|--------------------------|--|
| Arvanil | 0,5 | 26,8 |
| Totarol | 1 | 46,6 |

* % de inhibición = ((Peso de biopsia del vehículo – Peso de biopsia del tratamiento) / Peso de biopsia del vehículo) x 100

El totarol fue altamente eficaz en este modelo. Como una comparación, fue igualmente activo el arvanil un compuesto analgésico conocido y análogo de la capsaicina (descrito en la Patente de EE.UU. No. 4.898.887).

ES 2 319 271 T3

REIVINDICACIONES

5 1. El uso de totarol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de medicamento para aplicación tópica para tratar prurito, en el que dicho totarol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo se aisló a partir de una fuente natural o fabricado de manera sintética.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende totarol.

10 3. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende además mentol o alcanfor.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65