



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 733**

51 Int. Cl.:

A61K 48/00 (2006.01)

A61K 31/711 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02711351 .3**

96 Fecha de presentación : **06.02.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1362600**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

54

Título: **Uso tópico de compuestos señuelo NF- κ B para tratar la dermatitis atópica.**

30

Prioridad: **20.02.2001 JP 2001-44350**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73

Titular/es: **AnGes MG, Inc.**
7-7-15, Saito-Asagi
Ibaraki, Osaka 567-0085, JP

72

Inventor/es: **Morishita, Ryuichi;**
Aoki, Motokuni;
Ogihara, Toshio;
Kaneda, Yasufumi y
Nakamura, Hiroshige

74

Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 307 733 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso tópico de compuestos señuelo NF- κ B para tratar la dermatitis atópica.

5 **Campo técnico**

La presente invención trata sobre una composición que contiene un compuesto (por ejemplo, un ácido nucleico y un homólogo de éste) el cual se enlaza específicamente con un sitio en un cromosoma, a cuyo sitio se enlaza un factor de regulación de la transcripción y un método para usar el mismo. Más particularmente, la presente invención versa sobre una composición formada por un compuesto señuelo y un método para usar el mismo.

Antecedentes de la técnica

Una variedad de enfermedades que incluyen el asma, distintos tipos de cáncer, enfermedades cardíacas, aneurismas, enfermedades autoinmunes e infecciones virales manifiestan síntomas y signos variados e incluso se ha sugerido que una expresión anormal (una sobreexpresión o una expresión pobre) de una o de unas cuantas proteínas es un factor etiológico importante en muchos casos. En general, la expresión de esas proteínas está controlada por una variedad de factores reguladores de la transcripción tales como los factores de activación de la transcripción y de genes supresores de la transcripción.

Un factor de transcripción representativo NF- κ B es un factor regulador de la transcripción que consiste en heterodímeros p65 y p50. El NF- κ B se localiza típicamente en el citoplasma en el cual NF- κ B está enlazado por su factor inhibidor NF- κ B de manera que se impida el movimiento intranuclear de NF- κ B. Sin embargo, cuando se aplica un estímulo, tal como una citoquina, isquemia, reperfusión, u otros similares debido a cualquier causa, el I κ B es degradado después de la fosforilación. Como resultado, el NF- κ B es activado y transferido hacia el núcleo. En el núcleo, el NF- κ B se enlaza a un sitio de enlace de NF- κ B en un cromosoma y promueve la transcripción de un gen situado por debajo del mismo. Son conocidos como genes localizados debajo del sitio de enlace de NF- κ B, por ejemplo, las citoquinas inflamatorias (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-8, el factor α de necrosis tumoral (TNF- α etc.) y las moléculas de adhesión (por ejemplo, VCAM-1, ICAM-1, etc.).

El NF- κ B puede estar involucrado en el surgimiento de la progresión de la tumoración maligna (Rayet B *et al.*, *Oncogene* 1999 Nov 22; 18(49):6938-47); el NF- κ B está involucrado en la respuesta de las células tumorales a la hipoxia asociada al estrés (Royds JA *et al.*, *Mol Pathol* 1998 Apr; 51(2):55-61); el NF- κ B inhibe la expresión de las citoquinas y las moléculas de adhesión en las células de la membrana sinovial originadas en los pacientes con artritis reumatoidea crónica (Tomita T *et al.*, *Rheumatology (Oxford)* 2000 Jul; 39(7):749-57); la supresión de la coordinación entre una pluralidad de factores de transcripción que incluyen el NF- κ B, cambian los fenotipos malignos de varios tumores (Denhardt D. T., *Crit. Rev. Oncog.*, 1996; 7(3-4):261-91); la regulación baja de la actividad de NF- κ B debido al polifenol del té verde bloquea la inducción de la enzima sintetizadora del óxido nítrico y suprime las células del carcinoma epidermoide A431 (Lin J. K., *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1999, Sep 15; 58(6):911-5); los péptidos β amiloides que se observan en el cerebro de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer se enlazan con el receptor neurotrófico 75-kD (p75NTR) en las células del neuroblastoma para activar el NF- κ B de manera dependiente del tiempo y de la dosis (Kuper P, *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 1998, Dec 15; 54(6):798-804); el TNF- α el cual es activado por NF- κ B, juega un papel importante en el surgimiento de la glomerulonefritis (Ardailou *et al.*, *Bull. Acad. Natl. Med.*, 1995, Jan; 179 (1):103-15).

El compuesto señuelo NF- κ B *in vivo* bloquea la expresión de citoquinas y las moléculas de adhesión en la nefritis del ratón inducida por TNF- α (Tomlita N., *et al.*, *Gene Ther.*, 2000, Aug; 7(15):1326-32); y otros similares.

Se ha sugerido que el NF- κ B suprime el MMP1 y el MMP9 las cuales son miembros de una metaloproteínasa matriz (MMP, por sus siglas de la expresión inglesa, Matrix Metaloproteinase) en un nivel de transcripción (*Amplification of IL-1beta-induced matrix metalloproteinase-9 expression by superoxide in rat glomerular mesangial cells is mediated by increased activities of NF-kappaB and activating protein-1 and involves activation of the mitogen-activated protein kinase pathways*. En español: La amplificación de la expresión de la matriz de la metaloproteínasa-9 inducida por IL-1beta por el superóxido en las células mesangiales glomerulares en las ratas está mediada por las actividades incrementadas de NF-kappaB y de la proteína activadora-1 y comprende la activación de las vías de la proteinquinasa activada por mitógenos (mitógeno: factor estimulante de la mitosis celular) Eberhardt W, Huwiler A, Beck KF, Walpen S, Pfeilschifter J. *J Immunol* 2000 Nov 15, 165(10), 5788-97; *Nuclear factor kappaB activity is essential for matrix metalloproteinase-1 and -3 upregulation in rabbit dermal fibroblasts*; en español: La actividad del factor nuclear kappaB es esencial para la alta regulación de la matriz de metaloproteínasa-1 y -3 en los fibroblastos dérmicos del conejo. *Biochem Biophys Res Commun.* Bond M, Baker AH, Newby AC. 1999 Oct 22, 264(2), 561-7; *Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappaB*; en español: La alta regulación sinérgica de la metaloproteínasa-9 por los factores de crecimiento y las citoquinas inflamatorias: un requisito absoluto para el factor de transcripción NF-kappaB. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC. *FEBS Lett* 1998 Sep 11, 435(1), 29-34; *and Lipopolysaccharide activates matrix metalloproteinase-2 in endothelial cells through an NF-kappaB-dependent pathway*; en español: y los lipopolisacáridos activan la matriz de la metaloproteínasa2 en las células endoteliales mediante una vía dependiente de NF-kappaB. KimH, Koh G. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Mar 16, 269 (2), 401-5).

Se conoce que en la patología de la dermatitis atópica o de animales modelos de dermatitis atópica, el aumento en la actividad del NF- κ B induce un aumento en la expresión de varias citoquinas las cuales acompañan la infiltración o activación de los linfocitos y de esa forma juega un papel importante en el surgimiento o progresión de la patología (*Role of B7-CD28/CTLA-4 costimulation and NF-kappa B in allergen-induced Tcell chemotaxis by IL-16 and RANTES*, en español: Papel de la coestimulación de B7-CD28/CTLA-4 y de NF-kappa B en la quimiotaxis de las células T inducidas por alergen por IL-16 y RANTES. Hidi R, Riches V, Al-Ali M, Cruikshank WW, Center DM, Holgate ST, Djukanovic R. J Immunol 2000 Jan 1, 164(1), 412-8; *Checkpoints for regulation of development and IFN-g production by Th1 cells in TCR-transgenic models*, en español: Puntos de control para la regulación del desarrollo y de la producción de IFN- γ por las células Th1 en modelos transgénicos. TCR. Anne O'Garra. Immunology 1999 65, 41-44; *Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions*. En español: Sobreproducción de quimoquinas específicas de Th2 en NC/Nga de ratones que muestran lesiones similares a las de la dermatitis atópica. Christian Vestergaard *et al.* J Clin Invest 1999 104, 1097-1105; *Involvement of nuclear factor-kappa B activation in IgE synthesis in human B cells*. En español: Intervención de la activación del factor nuclear kappa B en la síntesis de IgE en las células humanas B. Yanagihara Y, Basaki Y, Ikizawa K, Kajiwaru K, Koshio T, Akiyama K. J Allergy Clin Immunol 1996. Dec. 98 (6 Pt 2):S224-9).

También se ha sugerido que la activación de NF- κ B es uno de los mecanismos importantes en la psoriasis vulgaris, la dermatitis por contacto y sus similares (*Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis*. En español: Expresión de la citoquina derivada de los macrófagos y del factor nuclear kappa B p65 en la membrana sinovial y la piel de pacientes con artritis psoriática. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB Arthritis Rheum 2000 Jun, 43(6), 1244-56; *Activation of nuclear factor-kappa B and gene expression in human endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt*. En español: Activación del factor nuclear kappa B y la expresión del gen en las células endoteliales humanas por los haptenes comunes níquel y cobalto. Goebeler M, Roth J, Brocker EB, Sorg C, Schulze-Osthoff K. J Immunol 1995 Sep 1; 155(5):2459-67).

GATA-3 es un factor de transcripción que juega un papel importante en el surgimiento y progresión de enfermedades alérgicas (*Upregulation of the transcription factor GATA-3 in upper airway mucosa after in vivo and in vitro allergen challenge*. En español: Alta regulación del factor de transcripción GATA-3 en la mucosa de las vías aéreas superiores *in vivo e in vitro* de un alergen competidor. Nakamura Y, Christodoulou P, Cameron L, Wright E, Lavigne F, Toda M, Muro S, Ray A, Eidelman DH, Minshall E, Hamid Q. J Allergy Clin Immunol 2000 Jun 105 (6Pt1), 1146-52; *Inhibition of allergic inflammation in a murine model of asthma by expression of a dominant-negative mutant of GATA-3*, en español: Inhibición de la inflamación alérgica en el asma en una rata o ratón modelo por la expresión de un mutante dominante negativo de GATA-3, Zhang DH, Yang L, Cohn L, Parkyn L, Homer R, Ray P, Ray A, Immunity 1999 Oct 11(4), 473-82).

STAT-6 es un factor de transcripción que controla la expresión del mecanismo de regulación de IL-4 y la reacción de las células T cooperadoras por IL-4 (Wang LH, Yang XY, Kirken RA, Resau JH, Farrar WL. *Targeted disruption of stat6 DNA binding activity by an oligonucleotide decoy blocks IL-4-driven T(H)2 cell response*. En español: La alteración intencional de la actividad de enlace del ADN del stat6 por un señuelo oligonucleótido bloquea la respuesta de la célula T(H)2 impulsada por IL-4. Blood 2000 Feb 15, 95 (4), 1249-57).

AP-1 es un factor de transcripción que juega un importante papel en el surgimiento y progresión de enfermedades alérgicas (*Transcriptional control of the IL-5 gene by human helper T cells: IL-5 synthesis is regulated independently from IL-2 or IL-4 synthesis*. Control de la transcripción del gen IL-5 por las células T cooperadoras humanas: La síntesis de IL-5 está regulada independientemente de la síntesis de IL-2 ó IL-4. Mori A, Kaminuma O, Mikami T, Inoue S, Okumura Y, Akiyama K, Okudaira H. J Allergy Clin Immunol 1999 May 103 (5 Pt2), S429-36; *The glucocorticoid receptor gene as a candidate for gene therapy in asthma*, en español: El gen receptor del glucocorticoide como candidato para la terapia genética en el asma, Mathieu M, Gougat C, Jaffuel D, Danielsen M, Godard P, Bousquet J, Demoly P, Gene Ther 1999 Feb., 6(2), 245-52).

Stat-1 y Ets son también factores de transcripción que se consideran juegan un papel importante en el surgimiento y progresión de las enfermedades alérgicas.

Según lo descrito anteriormente, se ha sugerido que los factores de transcripción que contienen NF- κ B están involucrados en varias enfermedades mediante la expresión de varios genes que están bajo el control de transcripción de los mismos, pero no se ha proporcionado ningún método para el tratamiento efectivo contra estas enfermedades.

Exposición de la invención

La presente invención proporciona el uso de un compuesto farmacéutico que contiene un señuelo NF- κ B y un excipiente farmacéuticamente aceptable el cual es apropiado para tratar la enfermedad de la piel llamada dermatitis atópica mediante su aplicación a la piel.

Preferiblemente, el excipiente farmacéuticamente aceptable contiene petrolato.

Preferiblemente, el excipiente farmacéuticamente aceptable es petrolato, petrolato que contiene un 5% de alcohol de estearilo, o petrolato que contiene parafina líquida.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una fotomicrografía fluorescente (x400) de una muestra de piel de la mitad superior de la espalda de un ratón a la cual se le administró un compuesto según la presente invención.

La Figura 2A muestra un registro de los síntomas clínicos de la piel (protocolo 1) el cual muestra un efecto de la presente invención contra la dermatitis atópica con el tiempo.

La Figura 2B es una fotomicrografía de una muestra de piel teñida con HE tomada de la mitad superior de la espalda de un ratón de un grupo control.

La Figura 2C es una fotomicrografía de una muestra de piel teñida con HE tomada de la mitad superior de la espalda de un ratón de un grupo de ensayo.

La Figura 2D es una vista posterior de un ratón de un grupo control.

La Figura 2E es una vista posterior de un ratón de un grupo de ensayo.

La Figura 2F muestra los resultados de la medición de un número de mastocitos por área de unidad de la piel de los ratones del grupo control y del grupo de ensayo.

La Figura 3A muestra el registro de los síntomas clínicos de la piel (protocolo 2) el cual muestra un efecto de la presente invención contra la dermatitis atópica con el tiempo.

La Figura 3B es una fotomicrografía de una muestra de piel teñida con HE tomada de la mitad superior de la espalda de un ratón de un grupo control.

La Figura 3C es una fotomicrografía de una muestra de piel teñida con HE tomada de la mitad superior de la espalda de un ratón de un grupo de ensayo.

La Figura 3D muestra fotografías de vistas posteriores de ratones del grupo control.

La Figura 3E muestra fotografías de vistas frontales de ratones del grupo control.

La Figura 3F muestra fotografías de vistas posteriores de ratones del grupo de ensayo.

La Figura 3G muestra fotografías de vistas frontales de ratones del grupo de ensayo.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

El término señuelo o “compuesto señuelo” se refiere a un compuesto que se enlaza a un sitio en un cromosoma, al cual se enlaza NF- κ B, o a un sitio en un cromosoma al cual se enlaza otro factor regulador de la transcripción por un gen controlado por NF- κ B (de ahora en lo adelante denominado sitio de enlace diana) y antagoniza al enlace de NF- κ B. Representativamente, el señuelo o el compuesto señuelo incluye un ácido nucleico y análogos del mismo.

Cuando un señuelo está presente dentro del núcleo, el señuelo entra en conflicto con un factor regulador de la transcripción que compete por el sitio de enlace diana para el factor regulador del factor de transcripción. Como resultado, se inhibe una función biológica la cual debía ser generada por el enlace del factor regulador de la transcripción al sitio de enlace diana. El señuelo contiene al menos una secuencia de ácido nucleico capaz de enlazarse a una secuencia de enlace diana.

Preferiblemente los ejemplos de un señuelo incluyen, pero no se limitan a, 5'-CCT-TGA-AGG-GAT-TTC-CCT-CC-3' (SEQ ID:1) (señuelo NF- κ B); 5'-GAT-CTA-GGG-ATTTCC- GGG-AAA-TGA-AGC-T-3' (SEQ ID:2) (señuelo STAT-1); 5'-AGC-TTG-AGA-TAG-AGC-T-3' (SEQ ID:3) (señuelo GATA-3); 5'-GAT-CAA-GAC-CTT-TTC-CCAAGA- AAT-CTA-T-3' (SEQ ID:4) (señuelo STAT-6); 5'-AGC-TTG-TGA-GTC-AGA-AGC-T-3' (SEQ ID:5) (señuelo AP-1); y 5'-AAT-TCA-CCG-GAA-GTA-TTC-GA-3' (SEQ ID:6) (señuelo Ets); un oligonucleótido que contiene un complemento del mismo; una variante de éste; y un compuesto que incluye uno o más de ellos dentro de una molécula. El oligonucleótido puede ser un ADN o un ARN. Los oligonucleótidos también pueden incluir un ácido nucleico modificado y/o un ácido seudo nucleico en éste. Además, estos oligonucleótidos pueden ser mutantes de éstos, o compuestos que los contienen en éstos. Los oligonucleótidos pueden tener una cadena sencilla o doble, o pueden ser lineales o circulares. Un mutante se refiere a un ácido nucleico que tiene las secuencias descritas anteriormente, una parte de la cual tiene una mutación, una sustitución, una inserción o una supresión y que puede ser capaz de antagonizar específicamente a NF- κ B o a otro factor regulador de la transcripción por un gen controlado por NF- κ B, con respecto al sitio de unión del ácido nucleico al cual se enlaza el factor.

Más preferiblemente los señuelos incluyen oligonucleótidos de cadena doble que contienen una o una pluralidad de secuencias de ácidos nucleicos descritas anteriormente o mutantes de los mismos. Las secuencias de ácidos nucleicos son llamados señuelos quimera (doble) cuando el número de las secuencias de ácidos nucleicos contenidos es dos, o

un señuelo triple cuando el número de secuencias de ácido nucleico que contiene es tres, lo que indica el número de secuencias de ácido nucleico.

Los oligonucleótidos para usarse en la presente invención incluyen oligonucleótidos modificados de manera que resistan la degradación *in vivo* y otras similares, tales como los oligonucleótidos (S-oligo) que tienen un enlace tiofosfatodiéster el cual es un enlace fosfatodiéster cuyo átomo de oxígeno es reemplazado por un átomo de sulfuro, oligonucleótidos cuyo enlace fosfatodiéster es sustituido por un grupo metilofosfato que no tiene carga electrónica y otros similares.

El señuelo de la presente invención puede ser producido por métodos químicos o bioquímicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando un ácido nucleico es usado como un compuesto señuelo, se pueden emplear los métodos de síntesis de ácido nucleico comúnmente usados en la ingeniería genética. Por ejemplo un sintetizador del ADN puede ser usado para sintetizar directamente los ácidos nucleicos del señuelo deseado. Además, estos ácidos nucleicos, ácidos nucleicos que contienen ácidos nucleicos, o partes de éstos pueden ser sintetizados, seguidos por amplificación usando el método RCP, un vector de clonación y otros similares. Además de esto, los ácidos nucleicos obtenidos por estos métodos se rompen usando una enzima de restricción u otras similares, y se enlazan usando ADN ligasa o similares para producir el ácido nucleico deseado. Para obtener ácidos nucleicos señuelos más estables en las células, porciones de base, de azúcar y fosfato de los ácidos nucleicos pueden someterse a modificación química, tales como alquilación, acilación u otras similares.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto farmacéutico que contiene el compuesto señuelo descrito anteriormente solo o en combinación con un compuesto estabilizador, un diluyente, un excipiente u otro compuesto o agente farmacéutico. La composición farmacéutica puede ser usada de forma tal que el señuelo sea llevado hacia el interior de las células en el tejido deseado.

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser administrada en cualquier excipiente farmacéutico aséptico biocompatible (incluyendo, pero no limitado al suero fisiológico, búfer del suero fisiológico, dextrosa y agua). El compuesto señuelo descrito anteriormente es usado en una composición farmacéutica mezclada con un excipiente apropiado, un adyuvante y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición puede ser administrada a los pacientes sola o en combinación con otro agente farmacéutico en una composición farmacéutica. En una realización de la presente invención, el portador farmacéuticamente aceptable es farmacéuticamente inactivo.

La administración de una composición farmacéutica para ser usada en la presente invención se obtiene oral o parenteralmente. Los métodos de administración parenteral incluyen la aplicación tópica a la piel, la administración intrarterial (por ejemplo, directamente hacia dentro del tumor, aneurisma, etc.), intramuscular, subcutáneo, intramedular, hacia dentro del espacio subaracnoideo, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal o intranasal.

Además del compuesto señuelo, la composición farmacéutica para su uso en la presente invención contiene un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un excipiente y otros compuestos para acelerar el proceso del compuesto señuelo de manera que se prepare una formulación farmacéuticamente aceptable. Más detalles de las técnicas para la prescripción y administración se describen en, por ejemplo, la última versión de "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES" (Maack Publishing Co., Easton, PA).

De ahora en adelante, los portadores farmacéuticamente aceptables para el uso en una composición farmacéutica para el uso en la presente invención serán categorizados por la forma de administración y descritos en detalle. Las composiciones son descritas con propósitos ilustrativos y la presente invención no está limitada a estas composiciones.

Se puede preparar una composición farmacéutica para la administración oral usando un portador farmacéuticamente aceptable bien conocido en la técnica en una forma de administración adecuada para la administración. Tal portador puede ser preparado en forma de una tableta, píldora, un agente cubierto con azúcar, una cápsula, un líquido, un gel, un sirope, una suspensión o sus similares, que sea apropiada para que el paciente ingiera el compuesto farmacéutico.

La composición farmacéutica para uso oral puede ser obtenida de la siguiente forma: se combina el compuesto señuelo con un excipiente sólido como portador, la mezcla resultante se pulveriza si es necesario, se añade posteriormente un compuesto adecuado para obtener una tableta o el núcleo de un agente recubierto de azúcar y se procesa la mezcla granulada. El excipiente apropiado puede ser un relleno de carbohidratos o de proteínas, incluyendo, pero sin limitarse a los siguientes: azúcar incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol; almidón derivado del maíz, harina, arroz, papa u otras plantas; la celulosa tal como la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa o la carboximetilcelulosa sódica; y la goma, y goma arábiga o tracaganto de goma; y proteína tal como la gelatina y el colágeno. Puede usarse un agente desintegrador o solubilizador como el enlace cruzado pirrolidona polivinílica, agar, ácido algínico o una sal de éste (por ejemplo, alginato de sodio) si es necesario.

El núcleo del agente recubierto de azúcar se proporciona conjuntamente con una cubierta adecuada, tal como una solución de azúcar condensada. La cubierta también puede contener goma arábiga, talco, pirrolidona de polivinilo, carbopoligel, glicol polietileno y/o dióxido de titanio, una solución laqueada y un solvente orgánico apropiado o una solución mezclada en un solvente. Para identificar un producto, o caracterizar la cantidad de un compuesto activo (o sea, dosis), se puede añadir un tinte o pigmento a las tabletas o agentes de cubierta azucarada.

ES 2 307 733 T3

La preparación farmacéutica, la cual puede ser usada oralmente, puede contener por ejemplo, una cápsula blanda consistente en una cápsula de gelatina, gelatina y cubierta (por ejemplo, glicerol o sorbitol). La cápsula de gelatina puede contener un componente activo mezclado con un relleno o un adhesivo tal como la lactosa o el almidón, un lubricante tal como el talco o el estearato de magnesio, y opcionalmente un estabilizador. En las cápsulas blandas, el compuesto señuelo puede ser disuelto o suspendido en un líquido apropiado, tal como aceite no volátil de animal o de planta, parafina líquida o glicol polietileno líquido, con o sin un estabilizador.

La preparación farmacéutica para la administración parenteral contiene una solución acuosa de un compuesto activo. Con el objetivo de prepararlo para inyección, la composición farmacéutica de la presente inyección se prepara en una solución acuosa, preferiblemente la solución de Hank, la solución de Ringer, o un búfer fisiológicamente apropiado tal como un búfer de suero fisiológico. La suspensión acuosa para inyección puede contener una sustancia para aumentar la viscosidad de una suspensión (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrana). Además, la suspensión de un compuesto activo puede prepararse como una suspensión oleaginosa adecuada. Los solventes o vehículos lipofílicos apropiados incluyen ácidos grasos tales como el aceite de ajonjolí, el éster de ácido graso sintético tal como el oleato de etilo o triglicérido o liposoma. La suspensión puede contener un estabilizador el cual permite un preparado de una solución de alta concentración, o un agente farmacéutico apropiado o reactivo para aumentar la solubilidad de un compuesto, de ser necesario.

Para la administración tópica o intranasal, puede usarse un penetrador apropiado para penetrar la barrera específica en la preparación. Tal penetrador es generalmente conocido en la técnica.

La composición farmacéutica para usarse en la presente invención puede ser producida usando un método similar al método conocido en la técnica (por ejemplo, mezcla convencional, disolución, reducción a gránulos, preparación de un agente de cubierta azucarada, decantación, emulsificación, encapsulación, inclusión o secado por congelación).

Preferiblemente, en el caso de la administración parenteral, tal como la administración tópica a las células de una parte afectada del tejido diana, la composición farmacéutica para usarse en la presente invención puede contener un polímero hidrofílico de ocurrencia natural como excipiente.

Ejemplos de tal polímero hidrofílico incluye la hidroxipropilcelulosa y el polietilenglicol. El compuesto señuelo puede ser mezclado con el polímero hidrofílico antes mencionado en un solvente apropiado. El solvente puede ser extraído por un método tal como secado al aire. El compuesto resultante puede ser moldeado en la forma deseado tal como una lámina, y después puede ser administrado a un sitio diana. Tal preparación contiene un polímero hidrofílico tal como un contenido de baja humedad y un excelente tiempo de vida media, una excelente retención del compuesto señuelo ya que su preparación absorbe agua para convertirla en gel al usarse. Dicha lámina puede incluir una lámina hidrofílica obtenida mediante la mezcla del alcohol lipofílico con un compuesto similar a los componentes de la composición descrita anteriormente, tales como la celulosa o almidón o un derivado de éstos, un compuesto de un polímero compuesto o alguno similar y el ajuste de la dureza de la lámina.

Dicha lámina puede ser usada en un sitio diana bajo un laparoscopio. Actualmente, la cirugía laparoscópica se ha desarrollado dramáticamente como una técnica no-invasiva. Mediante la composición farmacéutica de la presente invención con la técnica laparoscópica, puede proporcionarse un método para el tratamiento de enfermedades, que puede ser usado repetidamente.

Alternativamente, cuando un ácido nucleico o una modificación de éste es empleado como señuelo, la composición farmacéutica para usarse en la presente invención se usa ventajosamente en una forma que es generalmente utilizada en métodos de introducción de genes, tales como un preparado liposoluble promotor de fusión de membrana usando el virus Sendai (HVJ) u otro similar, un preparado liposoluble, usando endocitosis u otro similar, un preparado que contenga lípido catiónico tal como la Lipofectamina (Lifetech Oriental) u otro similar, una preparación viral usando un vector retroviral o un vector adenoviral u otro similar. Particularmente, es preferible un preparado liposoluble promotor de fusión de membrana.

La preparación liposoluble es cualquiera de las que sea una vesícula unilaminar grande (LUV, por su expresión inglesa, *Large Unilamellar Vesicle*), una vesícula multilaminar (MLV, por su expresión inglesa *multi lamellar vesicle*) y una pequeña vesícula unilaminar (SUV, por su expresión inglesa *small unilamellar vesicle*). La LUV tiene un sistema de partículas que fluctúan entre los 200 y los 1000 nm. La MLV tiene un sistema de partículas que fluctúan entre los 400 y aproximadamente 3500 nm. La SUV tiene un sistema de partículas que fluctúan desde alrededor de 20 hasta alrededor de 50 nm. En el caso del preparado liposoluble promotor de fusión de membrana que usa el virus Sendai u otro similar, se usa preferiblemente la MLV que posee un sistema de partículas que varía desde 200 nm hasta 1000 nm.

No existe ninguna limitación particular en un método para producir compuestos solubles siempre que los compuestos liposolubles contengan un señuelo. Los compuestos liposolubles pueden ser producidos por un método usado comúnmente, tal como por ejemplo, el método de evaporación de fase revertida (Szoka, Fetal., Biochim. Biophys. Acta, Vol. 601559 (1980)), un método por infusión de éter, (Deamer, D.W.: Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 308 250 (1978)), un método surfactante (Brunner, J *et al.*: Biochim. Biophys. Acta, Vol. 455 322 (1976) u otro similar.

Entre los ejemplos de lípidos para formar una estructura de un compuesto liposoluble se incluyen los fosfolípidos, colesterol, lípidos nitrogenados y otros similares. Generalmente los fosfolípidos son preferibles, incluyendo los

fosfolípidos de ocurrencia natural, tales como la fosfatidilcolina, la fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, cardiolipina, esfingomielina, la lecitina de la yema del huevo, la lecitina de la soya, la lisolecitina y otros similares o los correspondientes fosfolípidos hidrogenados por un método usado comúnmente y además, los fosfolípidos sintéticos tales como el dicetilfosfato, distearoilfosfatidilcolina, dipalmitoil-

5 fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidilserina, eleostearoilfosfatidilcolina, eleostearoilfosfatidiletanolamina, eleostearoilfosfatidilserina y otros similares.

Los lípidos que incluyen estos fosfolípidos pueden ser usados solos o con al menos dos en una combinación. En este caso, los lípidos que tienen un grupo de átomos que tiene un grupo positivo, tal como la etanolamina, la colina

10 u otros similares, dentro de la molécula puede ser usado para aumentar el porcentaje de enlace de un ácido nucleico con un señuelo eléctricamente negativo. Además de los principales fosfolípidos usados para formar compuestos liposolubles, pueden usarse aditivos tales como colesterol, estearilamina, α -tocoferol, u otros similares, los cuales son generalmente conocidos como aditivos para la formación de compuestos liposolubles.

15 Los compuestos liposolubles obtenidos de esta manera pueden contener adicionalmente una sustancia promotora de la fusión de membrana, tal como una proteína promotora de la fusión de la membrana purificada a partir del virus Sendai, el virus Sendai inactivado, el virus Sendai u otro similar, con el fin de acelerar la absorción de éstos en células de un sitio afectado o en células en el tejido deseado.

20 A continuación se describirá específicamente un método ejemplar para producir un compuesto liposoluble. Por ejemplo, la sustancia anteriormente descrita para formar un compuesto liposoluble se disuelve conjuntamente con colesterol en un solvente orgánico, tal como el tetrahidrofurano, el cloroformo, etanol u otros similares. La solución resultante se pone en una vasija apropiada, seguida por la extracción del solvente a presión reducida, formando de esta manera una película de la sustancia formadora de compuestos liposolubles en una pared interior de la vasija.

25 Se añade una solución búfer que contiene una señuelo a la vasija y se agita a continuación. Se añade la sustancia promotora de la fusión de la membrana descrita anteriormente al compuesto liposoluble resultante si ser necesario, seguido por la separación del compuesto liposoluble. El compuesto liposoluble obtenido de esta forma que contiene el señuelo puede ser suspendido en un solvente apropiado o secado por enfriamiento y posteriormente, dispersado en un solvente adecuado. La suspensión resultante puede ser usada en el tratamiento. La sustancia promotora de la fusión

30 de membrana puede ser añadida en el período intermedio después del aislamiento del compuesto liposoluble y antes de usarse.

La composición farmacéutica de la presente invención incluye una composición que contiene una cantidad efectiva del compuesto señuelo que puede alcanzar el objetivo deseado del compuesto señuelo. “La cantidad terapéuticamente efectiva” o “la cantidad farmacológicamente efectiva” son términos bien conocidos por los expertos en la técnica

35 y las mismas se refieren a una cantidad de un agente farmacéutico efectivo para producir un efecto farmacológico deseado. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir la manifestación de la enfermedad que se va a tratar. Un ensayo útil para confirmar la cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva) para una aplicación predeterminada es medir el grado de recuperación de la enfermedad diana. La cantidad realmente administrada depende del individuo que se va a tratar. La cantidad es preferiblemente optimizada de manera que se alcance el efecto deseado sin efectos secundarios significativos. La determinación de la dosis terapéuticamente efectiva será determinada por la habilidad de los expertos en la técnica.

Una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto puede ser calculada inicialmente usando ya sea un ensayo

45 de cultivos de células o un animal modelo adecuado. El animal modelo es usado para alcanzar un rango de la concentración deseada y una ruta de administración. Posteriormente, dicha información puede ser usada para determinar dosis y vías útiles para la administración a los humanos.

La cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a una cantidad de un compuesto señuelo que traiga como resultado

50 una mejoría en los síntomas y estado en una enfermedad. El efecto terapéutico y la toxicidad de dicho compuesto pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en los cultivos celulares o animales experimentales (por ejemplo, ED_{50} , una dosis terapéuticamente efectiva para un 50% de una población; LD_{50} , una dosis letal para un 50% de una población). La proporción entre los efectos terapéuticos y los tóxicos es un índice terapéutico y puede expresarse como la proporción ED_{50}/LD_{50} . Las composiciones farmacéuticas que muestran altos índices terapéuticos

55 son preferibles. Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivos de células y de los estudios en animales pueden usarse para formular un rango de dosis para el uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente en el rango de las concentraciones circulantes que incluyen ED_{50} con baja o ninguna toxicidad. Tal dosificación puede variar dentro de este rango en dependencia de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración. A modo de ejemplo, la dosis de un señuelo se selecciona aproximadamente

60 en dependencia de la edad y otras condiciones de un paciente, del tipo de enfermedad, del tipo de señuelo empleado, y otros elementos por el estilo. Por ejemplo, en el caso de una administración intravascular, administración intramuscular, administración intra-articular o aplicación a la piel, generalmente se administra desde $1\ \mu\text{g}$ hasta 100 mg, desde una vez al día hasta varias veces al día.

La dosis exacta es seleccionada por el médico teniendo en cuenta el estado del paciente que va a tratar. La dosis y administración se ajustan para proporcionar un nivel suficiente de porción activa, o para mantener un efecto deseado. Los factores adicionales que deben considerarse incluyen la gravedad del estado de la enfermedad (por ejemplo, el tamaño y locación de un tumor, la edad, el peso y sexo del paciente; un tiempo de limitación por la dieta y la

frecuencia de administración, una combinación de fármacos, la reacción por sensibilidad y la resistencia/respuesta al tratamiento). Una composición farmacéutica de efecto prolongado puede ser administrada cada tres (3) ó cuatro (4) días, semanalmente, o una vez cada dos (2) semanas, en dependencia del tiempo de vida media y la velocidad de eliminación de una preparación específica. En publicaciones conocidas por los expertos en la técnica se encuentran instrucciones sobre dosis específicas y métodos de administración.

Los medicamentos que contienen los señuelos obtenidos de esta forma como un componente esencial pueden ser administrados de varias maneras, en dependencia del tipo de enfermedad, del tipo de señuelo empleado, etc. Por ejemplo, el medicamento puede ser administrado intravascularmente, aplicado al sitio de la enfermedad, administrado al sitio de la enfermedad o administrado intravascularmente al sitio de la enfermedad en el caso de las enfermedades isquémicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, metástasis e invasión del cáncer y caquexia.

Más específicamente, por ejemplo, cuando se realiza la PTCA, por el infarto de un órgano, el medicamento puede ser administrado en un vaso sanguíneo de una parte afectada a la misma vez o antes o después de PTCA. En el trasplante de órganos o sus similares, el órgano que va a ser transplantado puede ser tratado con antelación con un preparado para ser usado en la presente invención. Incluso, por ejemplo, el medicamento puede ser instilado directamente en una articulación en el caso de un reumatismo articular crónico o sus similares.

En el caso de las enfermedades de la piel, la composición de la presente invención es administrada tópicamente a una porción afectada de la piel en forma de un ungüento. Dicho ungüento es una forma de dosis semisólida para aplicación externa, la cual tiene una densidad uniforme apropiada para una aplicación fácil en la piel. El ungüento usualmente contiene como excipiente, grasa, aceites animales o vegetales no volátiles, lanolina, petrolato, parafina, cera, argamasa, resina, plástico, glicoles, alcoholes superiores, glicerina, agua o emulsificador, y un agente de suspensión. En un ungüento, se mezcla un compuesto señuelo uniformemente usando dicho excipiente como un agente base. En dependencia del tipo de agente base, el ungüento puede ser en forma de un ungüento del tipo hidrófobo, un ungüento tipo emulsión, o un ungüento soluble en agua. El ungüento del tipo aceite animal o vegetal no volátil contiene aceite y grasa animal o vegetal y cera, petrolato, parafina o sus similares como agente base. El ungüento tipo emulsión tiene una sustancia del tipo aceite y grasa y agua emulsificada con un emulsificador y puede ser del tipo aceite en agua (O/W, por las siglas de la expresión inglesa *oil-in-water*) o del tipo agua en aceite (W/O, por las siglas de la expresión inglesa *water-in-oil*). El ungüento del tipo emulsión del tipo aceite en agua puede ser petrolato hidrofílico o lanolina purificada aunque sin la fase acuosa desde el principio, o pueden contener la fase acuosa que contiene un ungüento hidrófilo o lanolina con agua añadida. El ungüento soluble en agua puede contener un agente base Macrogol completamente soluble en agua como principal componente.

De ahora en adelante la presente invención será descrita mediante ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan solamente a modo de ilustración y la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

Ejemplos

Los efectos de una composición según la presente invención fueron confirmados por el procedimiento siguiente.

1. Se utilizó un ungüento señuelo NF- κ B (cuya composición será mostrada más adelante en la sección 2). Más específicamente, se le aplicó un ungüento señuelo NF- κ B con FITC marcado a un ratón para confirmar con seguridad que el señuelo NF- κ B fue introducido en un intersticio de la epidermis y células intradérmicas.

La Figura 1 es una fotomicrografía fluorescente (x 400) de una muestra de piel de la mitad superior de la espalda de un ratón NC/Nga la cual fue obtenida 4 días después de haberle aplicado el ungüento NF- κ B marcado con FITC (pigmento fluorescente). Como se muestra en la Figura 1, el intersticio completo de una célula epidérmica emite fluorescencia uniformemente y los linfocitos intradérmicos y las células formadoras de folículos pilosos fueron coloreadas de verde con fluorescencia. De esta forma, se confirmó con seguridad que el señuelo NF- κ B fue introducido en el intersticio de la epidermis y las células intradérmicas.

2. A continuación los ratones NC/Nga (modelos de crisis espontáneas atópicas) se dividieron en un grupo de ratones para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B (grupo de ensayo) y un grupo de ratones para la administración local de un ungüento señuelo control (grupo control). Se hicieron ensayos con estos grupos de ratones para comparar el efecto del ungüento señuelo NF- κ B contra la dermatitis atópica. Aquí, con el fin de obtener una crisis espontánea de dermatitis atópica en los ratones del grupo de ensayo en una proporción de 80% a 100%, se compraron ratones de cuatro (4) semanas del sistema antes mencionado a los que se les administraron acáridos parasitarios para los seres humanos (*Sarcoptes*) y fueron usados como ratones para la inducción de la dermatitis atópica.

El ensayo se puede resumir de la siguiente forma. Los ratones NC/Nga comprados antes mencionados fueron divididos en dos grupos. Se le administró a cada uno de los ratones de un grupo de ratones (grupo para la administración local de un ungüento señuelo NF- κ B) (aplicado a la piel) un ungüento señuelo NF- κ B con la siguiente composición según los siguientes protocolos (protocolos 1 y 2). Más específicamente, se aplicó NF- κ B (aplicada a la piel) a las orejas, la mitad superior de la espalda y la cabeza de los ratones. A cada uno de los ratones del otro grupo (grupo para la administración local de un ungüento señuelo control) se le administró un ungüento señuelo control que tiene

la composición que se describe a continuación, de una manera similar a la administración al grupo destinado a la administración local del ungüento señuelo NF- κ B. Se compararon los efectos locales de estos tipos de ungüentos contra la dermatitis atópica.

Composición del ungüento señuelo NF- κ B:

señuelo NF- κ B: 10 mg, alcohol de estearilo: 30 mg, petrolato: 0,6 g.

Composición del ungüento del grupo control:

señuelo control: 10 mg, alcohol stearilo: 30 mg, petrolato: 0,6 g.

Protocolo 1:

Se administra el señuelo NF- κ B o el señuelo control en una cantidad de 1 mg por ratón por aplicación. La administración se realiza cuatro (4) veces (una cada 2 a 4 semanas después del nacimiento) y se realiza la evaluación de los resultados a las 12 semanas después del nacimiento.

Protocolo 2:

El señuelo NF- κ B: o el compuesto señuelo es administrado en la cantidad de 2 mg por ratón por aplicación. Se realiza la administración una vez a las 29 semanas después del nacimiento y se realiza la evaluación a las 30 semanas después del nacimiento.

Los efectos locales de los ungüentos administrados contra la dermatitis atópica fueron evaluados macroscópicamente usando un registro de síntomas clínicos de la piel. Los efectos locales fueron también evaluados microscópicamente usando la tinción HE en correspondencia con el método fijado.

La Figura 2A muestra un registro de síntomas clínicos promedios de cada grupo obtenido como resultado del ensayo de efecto local llevado a cabo según el protocolo 1, el cual muestra un efecto contra la dermatitis atópica. Como se muestra en la Figura 2A, el registro de los síntomas clínicos promedio de la piel de seis ratones del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B: fue menor que el del grupo de administración local del ungüento señuelo control a las 12 semanas después del nacimiento. De ahí que el efecto de la administración a largo plazo del ungüento señuelo NF- κ B fuera confirmada.

Las Figuras 2B y 2C son respectivamente, una fotografía de una muestra de piel de la mitad superior de la espalda de un ratón perteneciente al grupo para la administración local del ungüento señuelo control y una fotografía de una muestra de piel de la mitad superior de la espalda de un ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B (a las 12 semanas; tinción HE). Como se muestra claramente en las Figuras 2B y 2C, en el ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B se observa una mejoría en la hipertrofia de la epidermis, un mejoramiento de la acantosis y una reducción granulosa. De esta forma, se mostró que los tejidos de la piel estaban patológicamente mejorados debido a la infiltración de señuelo NF- κ B en la piel.

Las Figuras 2D y 2E son respectivamente, una fotografía de la espalda de un ratón perteneciente al grupo para la administración local del ungüento señuelo control y una fotografía de la espalda de un ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B. Como se puede observar en las Figuras 2D y 2E, el ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B muestra un mejoramiento del enrojecimiento de la piel que acompaña al eczema al compararse con el ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo control. Además, en el ratón perteneciente al grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B, se observa que la impresión de prurito se ha reducido. Estos resultados muestran que los síntomas de dermatitis atópica mejoraron debido a la infiltración del señuelo NF- κ B en la piel.

La Figura 2F muestra los resultados de la medición de un número promedio de mastocitos por área de unidad de la piel de ratones del grupo de administración local del ungüento señuelo NF- κ B y los ratones del grupo de administración local del ungüento señuelo control. Como se muestra claramente en la Figura 2F, el número de mastocitos fue significativamente menor en los ratones del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B que en los ratones del grupo para la administración local del ungüento señuelo control. De esta forma, se mostró que el señuelo NF- κ B suprime la acumulación de mastocitos la cual produce las citoquinas relacionadas con los síntomas de dermatitis atópica.

La Figura 3A muestra el registro de los síntomas clínicos promedios de la piel de cada grupo obtenido como resultado del ensayo de efecto local llevado a cabo según el protocolo 2, el cual muestra un efecto contra la dermatitis atópica. Como se muestra en la Figura 3A, el registro de los síntomas clínicos promedios de la piel de seis ratones

tomados del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B fue inferior al del grupo para la administración local del ungüento señuelo control a las 30 semanas después del nacimiento. Por lo tanto, el efecto de la administración a corto plazo del ungüento señuelo NF- κ B fue confirmado.

Las Figuras 3B y 3C son respectivamente, una fotografía de una muestra de piel de la mitad superior de la espalda de un ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo control y una fotografía de una muestra de piel tomada de la mitad superior de la espalda de un ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B (a las 12 semanas; tinción HE obtenida como resultado del ensayo llevado a cabo según el protocolo 2. Como se muestra claramente en las Figuras 3B y 3C, en el ratón del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B, se observó una mejoría en la hipertrofia de la epidermis, una mejoría de la acantosis y una reducción de gránulos. De ahí que se mostró que los tejidos de la piel estaban patológicamente mejorados debido a la infiltración del señuelo NF- κ B en la piel.

La Figura 3D muestra unas fotografías de tomas posteriores de los ratones del grupo para la administración local del ungüento señuelo control y la Figura 3E muestra una fotografía de una vista frontal de ratones del grupo para la administración local del ungüento del señuelo control. Como se puede apreciar en las Figuras 3D y 3E, los ratones de este grupo muestran una impresión de enrojecimiento de la piel y prurito acompañando al eczema, que son exclusivas de la dermatitis atópica.

La Figura 3F muestra fotografías de vistas posteriores de los ratones del grupo de administración local del ungüento señuelo NF- κ B y la Figura 3G muestra fotografías de vistas frontales de los ratones del grupo para la administración local del ungüento señuelo NF- κ B. Como puede observarse en las Figuras 3F y 3G, los ratones de este grupo muestran una mejoría en el enrojecimiento de la piel que acompaña al eczema y una reducción de la impresión de prurito. Estos resultados muestran que los síntomas de la dermatitis atópica mejoraron debido a la infiltración del señuelo NF- κ B en la piel.

Aplicación industrial

La presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica compuesta por un señuelo NF- κ B y un excipiente farmacéuticamente aceptable en la producción del medicamento formulado para la aplicación a la piel para tratar la dermatitis atópica.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Literatura no relacionada con patentes citada en la descripción

- RAYET B *et al. Oncogene*, 22 November 1999, vol. 18 (49), 6938-47
- ROYDS JA *et al. Mol Pathol*, April 1998, vol. 51 (2), 55-61
- TOMITA T *et al. Rheumatology*, July 2000, vol. 39 (7), 749-57
- DENHARDT D. T. *Crit. Rev. Oncog.*, 1996, vol. 7 (3-4), 261-91
- LIN J. K. *et al. Biochem. Pharmacol.*, 15 September 1999, vol. 58 (6), 911-5
- KUPER P *et al. J. Neurosci. Res.*, 15 December 1998, vol. 54 (6), 798-804
- ARDAILLOU *et al. Bull. Acad. Natl. Med.*, January 1995, vol. 179 (1), 103-15
- TOMLTA N. *et al. Gene Ther.*, August 2000, vol. 7 (15), 1326-32
- EBERHARDT W; HUWILER A; BECK KF; WALPEN S; PFEILSCHIFTER J. *J Immunol*, 15 November 2000, vol. 165 (10), 5788-97
- BOND M; BAKER AH; NEWBY AC. *Biochem Biophys Res Commun*, 22 October 1999, vol. 264 (2), 561-7
- BOND M; FABUNMI RP; BAKER AH; NEWBY AC. *FEBS Lett*, 11 September 1998, vol. 435 (1), 29-34
- KIMH; KOH G. *Biochem Biophys Res Commun.*, 16 March 2000, vol. 269 (2), 401-5
- HIDI R; RICHES V; AL-ALI M; CRUIKSHANK WW; CENTER DM; HOLGATE ST; DJUKANOVIC R. *J Immunol*, 01 January 2000, vol. 164 (1), 412-8

• ANNE O'GARRA. *Immunology*, 1999, vol. 65, 41-44

• CHRISTIAN VESTERGAARD *et al.* *J Clin Invest*, 1999, vol. 104, 1097-1105

5 • YANAGIHARA Y; BASAKI Y; IKIZAWA K; KAJIWARA K; KOSHIO T; AKIYAMA K. *J Allergy Clin Immunol*, December 1996, vol. 98, S224-9

• DANNING CL; ILLEI GG; HITCHON C; GREER MR; BOUMPAS DT; MCINNES IB. *Arthritis Rheum*, 04 June 2000, vol. 3 (6), 1244-56

10 • GOEBELER M; ROTH J; BROCKER EB; SORG C; SCHULZE-OSTHOFF K. *J Immunol*, 01 September 1995, vol. 155 (5), 2459-67

15 • NAKAMURA Y; CHRISTODOULOPOULOS P; CAMERON L; WRIGHT E; LAVIGNE F; TODA M; MURO S; RAY A; EIDELMAN DH; MINSHALLE. *J Allergy Clin Immunol*, 10 June 2000, vol. 5, 1146-52

• ZHANG DH; YANG L; COHN L; PARKYN L; HOMER R; RAY P; RAY A. *Immunity*, October 1999, vol. 11 (4), 473-82

20 • WANG LH; YANG XY; KIRKEN RA; RESAU JH; FARRAR WL. Targeted disruption of stat6 DNA binding activity by an oligonucleotide decoy blocks IL-4-driven T(H)2 cell response. *Blood*, 15 February 2000, vol. 95 (4), 1249-57

25 • MORI A; KAMINUMA O; MIKAMI T; INOUE S; OKUMURA Y; AKIYAMA K; OKUDAIRA H. *J Allergy Clin Immunol*, May 1999, vol. 103, 429-36

• MATHIEUM; GOUGAT C; JAFFUEL D; DANIELSEN M; GODARD P; BOUSQUET J; DEMOLY P. *Gene Ther*, February 1999, vol. 6 (2), 245-52

30 • REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES. Maack Publishing Co,

• SZOKA. F *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1980, vol. 601559

35 • DEAMER, D.W. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1978, vol. 308, 250

• BRUNNER, J *et al.* *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, vol. 455, 322

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un compuesto farmacéutico que contiene un señuelo NF- κ B y un excipiente farmacéuticamente aceptable en la producción de un medicamento formulado para la aplicación a la piel para tratar la dermatitis atópica.
2. Uso según la reivindicación 1, en la cual el señuelo NF- κ B incluye la secuencia designada como SEQ ID No. 1. (SEC. ID. No. 1).
- 10 3. Uso según la reivindicación 1, en la cual el excipiente farmacéuticamente aceptable contiene petrolato.
4. Uso según la reivindicación 1, en el cual el excipiente farmacéuticamente aceptable es petrolato, petrolato conteniendo un 5% de alcohol de estearilo, o petrolato conteniendo parafina líquida.
- 15 5. Uso según la reivindicación 1, en el cual la composición está en forma de ungüento.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

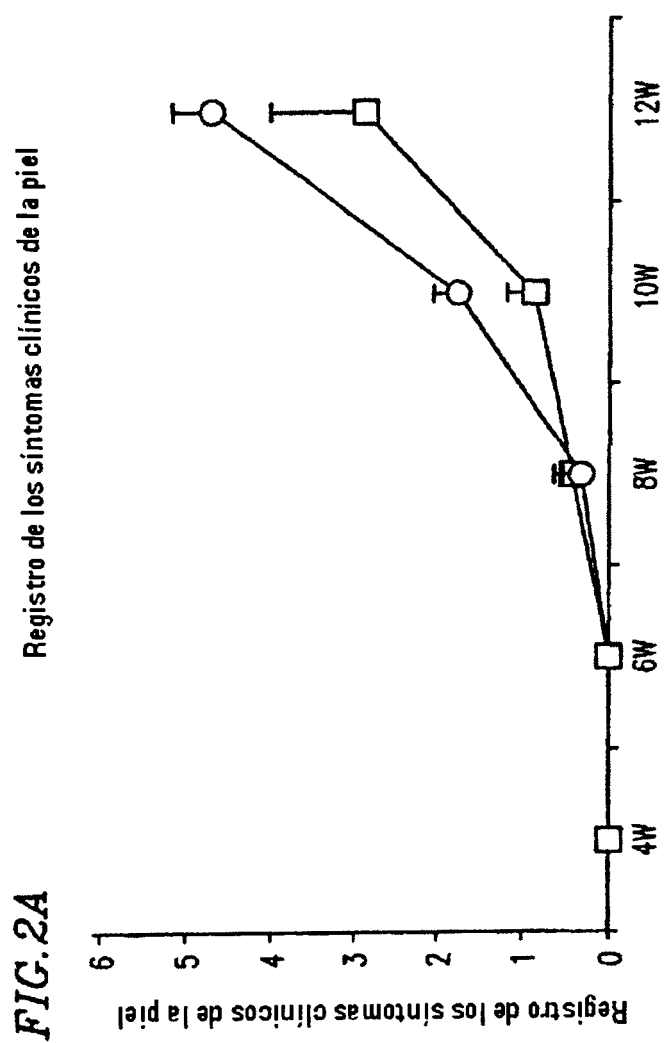
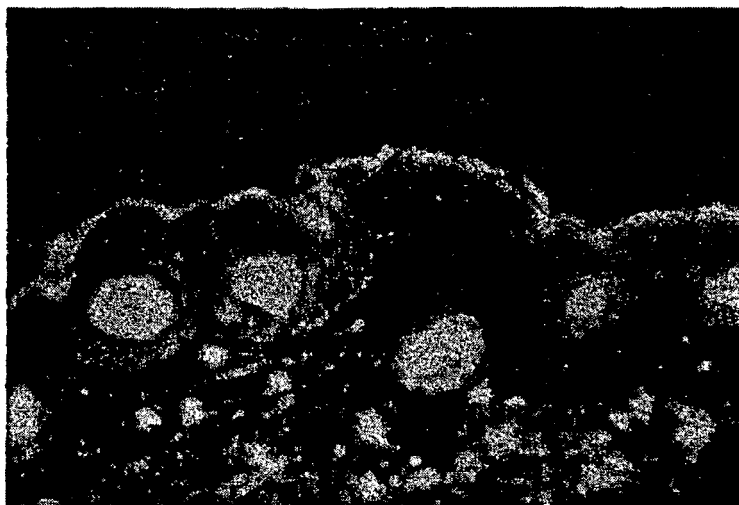


FIG. 2B

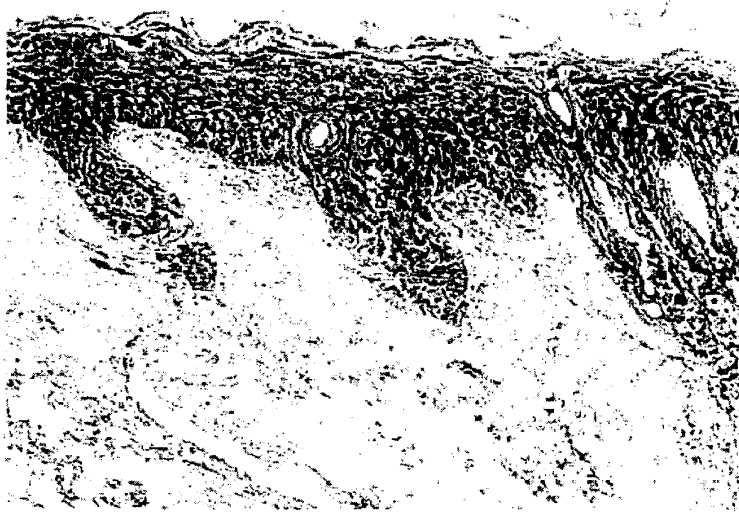


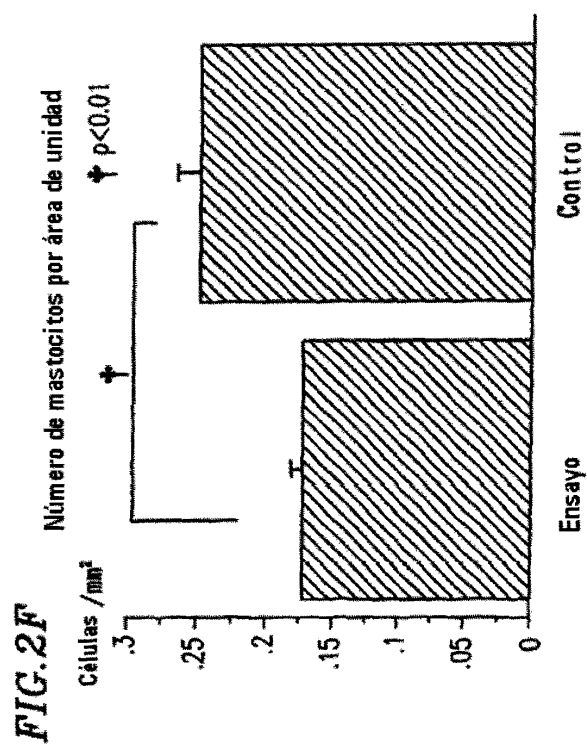
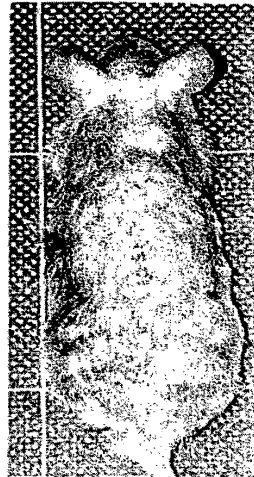
FIG. 2C



FIG. 2D



FIG. 2E



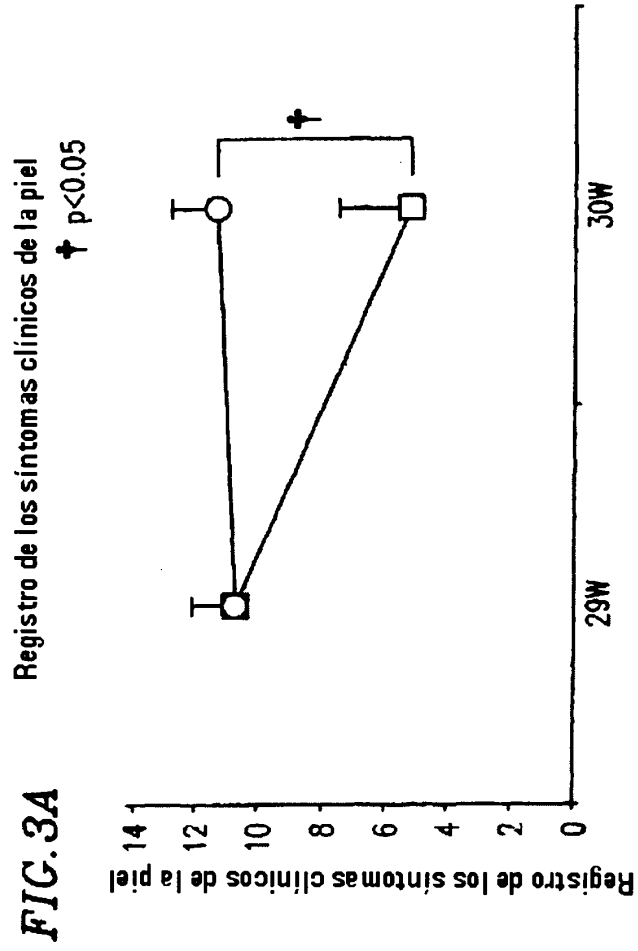


FIG. 3B

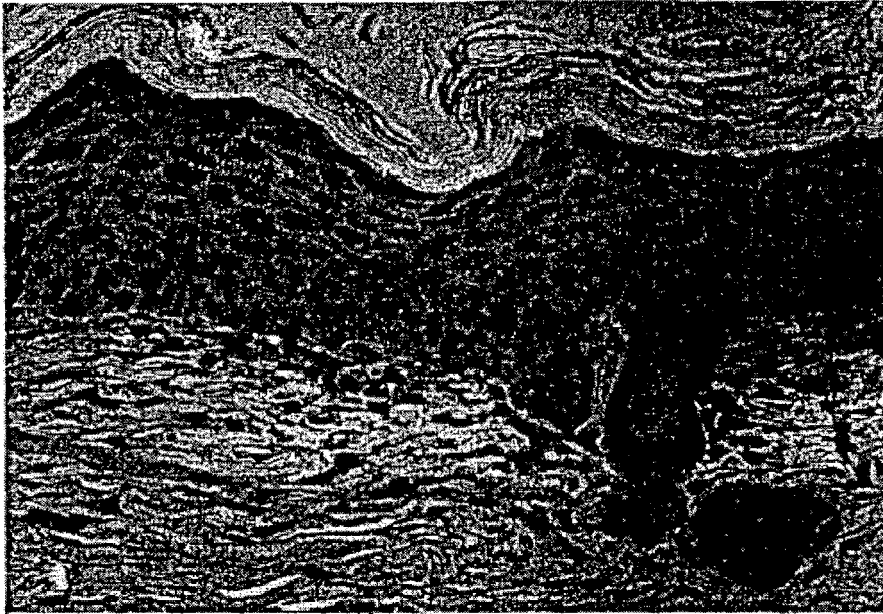


FIG. 3C

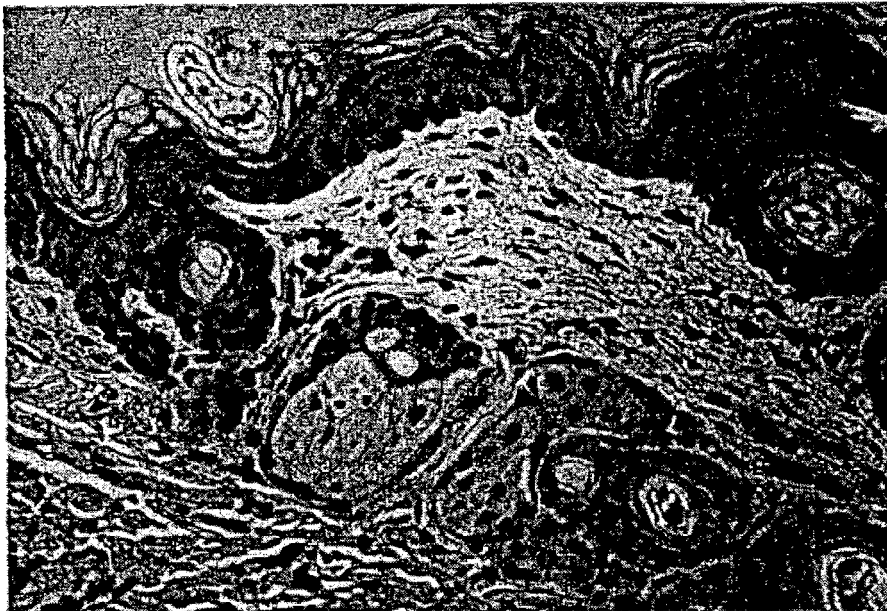


FIG. 3D

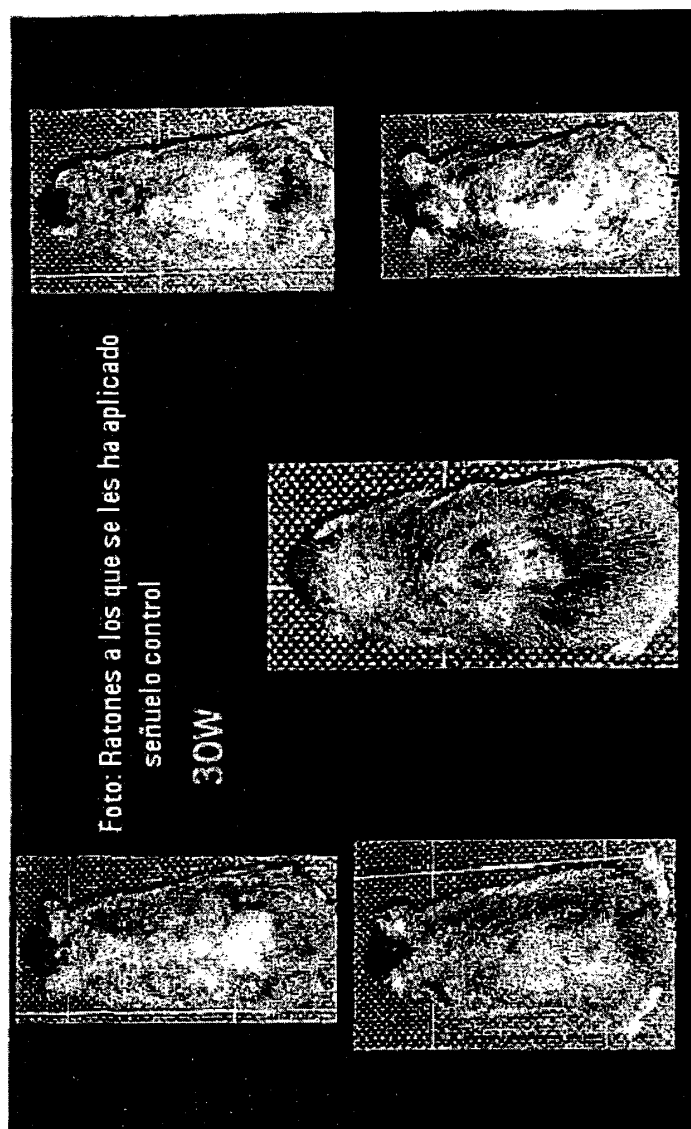


FIG. 3E

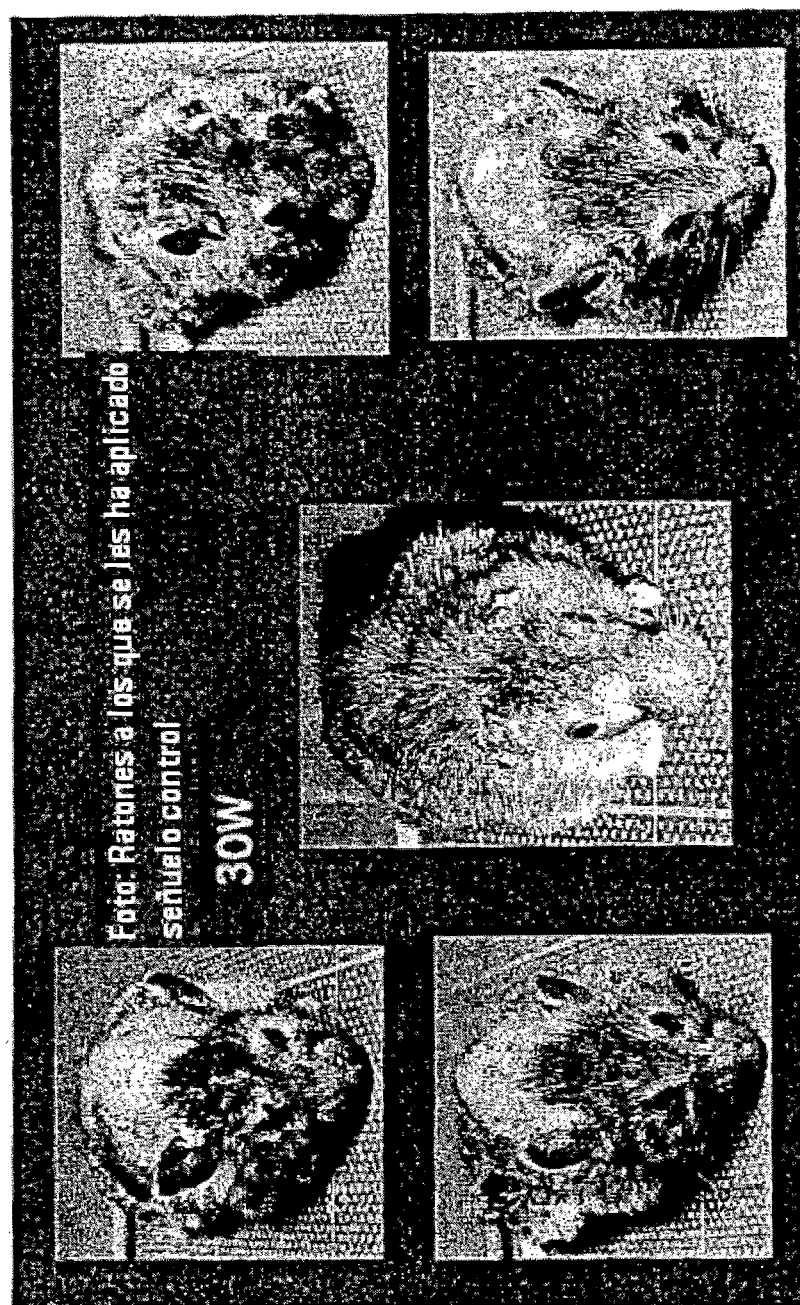


FIG. 3F

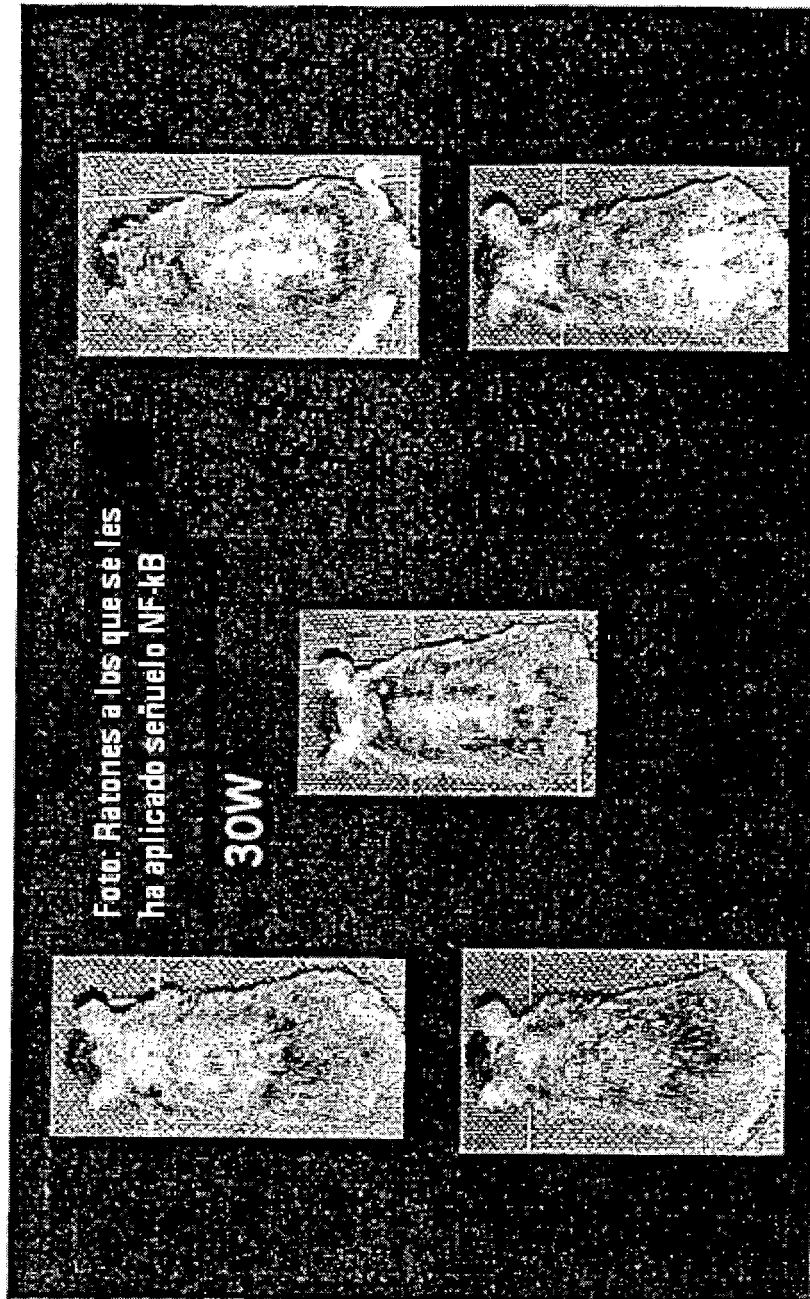


FIG. 3G



ES 2 307 733 T3

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> AnGes MG, Inc.	
5	<120> Una composición farmacéutica que contiene un compuesto señuelo y el método para usar el mismo.	
	<130>	
	<160> 2	
	<170> Patent In Ver. 2.1	
10	<210> 1	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Descripción de la Secuencia Artificial: señuelo NF- κ B	
	<300>	
20	<400> 1	
	ccttgaaggg atttcctcc	20
25	<210> 2	
	<211> 28	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la Secuencia Artificial: señuelo STAT-1	
35	<400> 2	
	gatctagggg tttccgggaa atgaagct	28
40	<210> 3	
	<211> 16	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Descripción de la Secuencia Artificial: señuelo GATA-3	
50	<400> 3	
	agcttgagat agagct	16
55	<210> 4	
	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Descripción de la Secuencia Artificial: señuelo STAT-6	
	<400> 4	
65	gatcaagacc tttccaag aaatctat	28

ES 2 307 733 T3

	<210> 5	
	<211> 19	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la Secuencia Artificial señuelo: AP-1	
10	<400> 5	
	agcttgtag tcagaagct	19
15	<210> 6	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la Secuencia Artificial: señuelo Ets	
25	<400> 6	
	aattcaccgg aagtattcga	20
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		