



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 269**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/12** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03759919 .8**  
96 Fecha de presentación : **06.06.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1553967**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54 Título: **Uso de derivado de amida de GE 2270 factor A<sub>3</sub> para el tratamiento del acné.**

30 Prioridad: **17.06.2002 EP 02013268**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.08.2011**

73 Titular/es: **NAICONS S.c.a.r.l.**  
**Via Gaudenzio Fantoli 16/15**  
**20138 Milan, IT**

72 Inventor/es: **Malabarba, Adriano;**  
**Cavaleri, Marco;**  
**Mosconi, Giorgio;**  
**Jabes, Daniela y**  
**Romano', Gabriella**

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 364 269 T3

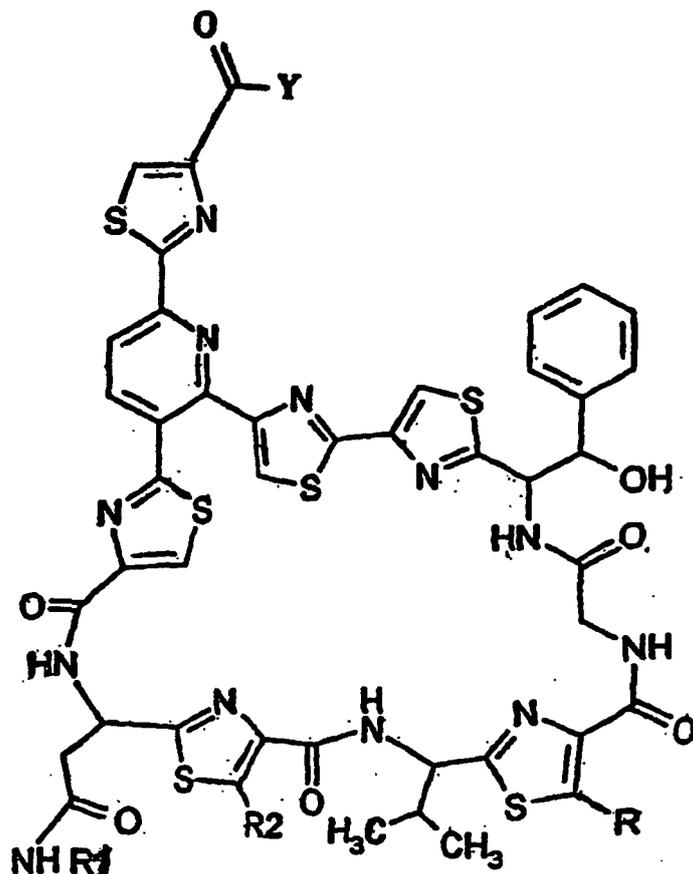
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de derivado de amida de GE 2270 factor A3 para el tratamiento del acné.

5 El objeto de esta invención es proporcionar un medicamento para el tratamiento o la prevención del acné.

Más particularmente, el alcance de esta investigación se refiere al uso del compuesto de fórmula (I)



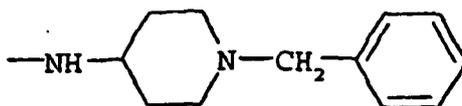
10 en la que:

R representa metoximetilo,

15 R<sub>1</sub> representa metilo,

R<sub>2</sub> representa metilo,

Y representa el grupo



20 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención tópicos del acné.

25 Un objeto adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula I anterior para la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico del acné en mamíferos que padecen dicho trastorno cutáneo que comprende administrar por vía tópica el compuesto de fórmula (I) anterior y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo

a dicho mamífero en una cantidad suficiente para proporcionar actividad inhibidora sobre la proliferación de *Propionibacterium acnes*.

Con la expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones, se hace referencia a aquellas sales con ácidos que desde los puntos de vista de formulación, fabricación y biológico, son compatibles con la práctica farmacéutica.

Las sales de adición de ácido representativas y adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen aquellas sales formadas mediante reacción convencional tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, succínico, cítrico, ascórbico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, múxico, glutámico, canfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, dodecanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinámico y similares.

El compuesto de fórmula (I) anterior es un derivado de amida conocido del antibiótico GE 2270 factor A<sub>3</sub>. Este último compuesto, que corresponde al compuesto de fórmula (I) anterior en el que Y representa un grupo hidroxilo, también es un compuesto conocido. Dicho derivado de amida del antibiótico GE 2270 factor A<sub>3</sub> de fórmula (I), su preparación mediante amidación del antibiótico GE 2270 factor A<sub>3</sub>, así como la preparación de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se describen en el documento US 5.599.791.

El acné vulgar, el estado cutáneo crónico más común observado por los dermatólogos, es un trastorno de la unidad pilosebácea caracterizado por pápulas, comedones y pústulas. La cara, la espalda y el tórax son las zonas más comúnmente afectadas, ya que poseen un gran número de glándulas sebáceas, aproximadamente nueve veces la concentración encontrada en otras partes del cuerpo<sup>1</sup>. Afecta a más de diecisiete millones de personas en los EE.UU. y se ha estimado que el 85 por ciento de la población adolescente experimenta este estado. El acné afecta a ambos sexos con una incidencia pico a los 14-17 años para las chicas y a los 16-19 años para los chicos<sup>2</sup>. También afecta al 8 por ciento de adultos de 25-34 años de edad y al 3 por ciento de los que tienen 35-44 años<sup>3</sup>. Sin embargo, el número de pacientes con más de 25 años que padece acné vulgar está aumentando. En particular, pueden resultar afectadas mujeres adultas y pueden experimentar erupciones premenstruales. En cualquier caso, el acné grave tiende a ser más común en hombres adolescentes que en personas de otros grupos de edad.

Aunque la causa principal del acné es la hiperreactividad del órgano diana a los andrógenos circulantes provocando la producción en exceso de sebo en el folículo, la infección bacteriana secundaria también desempeña un papel importante que se favorece por la descamación anómala del epitelio folicular. El aumento de la cantidad de sebo producido, combinado con números excesivos de células epiteliales descamadas de las paredes del folículo sebáceo, se acumula dentro e hincha el folículo, dando como resultado la formación de una lesión precursora clínicamente inadvertida de acné vulgar denominada microcomedón. Hay varias explicaciones para la hipercornificación ductal. Éstas incluyen los efectos comedogénicos de ciertos lípidos sebáceos, un defecto controlado por andrógenos, el control retinoide, la modulación de citocina local y los efectos de las bacterias ductales<sup>4</sup>. *Propionibacterium acnes* es un miembro de la flora bacteriana residente y reside en los folículos sebáceos. El entorno anaerobio de los folículos que están taponados, de hecho, facilita particularmente la proliferación de *P. acnes* produciendo la liberación de factores quimiotácticos y mediadores proinflamatorios en el folículo y la dermis circundante lo que conduce a inflamación<sup>5,6,7</sup>. La investigación minuciosa de los tipos celulares y las moléculas de adhesión podría respaldar el punto de vista de que la inflamación del acné es una respuesta normal de tipo 4 en las primeras 76 h<sup>8,9,10</sup>.

Las manifestaciones clínicas de estos acontecimientos fisiopatológicos incluyen comedones no inflamatorios cerrados (espinilla negra) o abiertos (espinilla blanca), así como lesiones inflamatorias, incluyendo pápulas, pústulas, quistes y nódulos<sup>11</sup>.

El acné puede dividirse en leve, moderado y grave basándose en el número de lesiones y en la superficie de la piel afectada. El acné leve se caracteriza por comedones abiertos y cerrados acompañados a veces por pocas lesiones inflamatorias superficiales, el acné moderado se caracteriza por el incremento de lesiones inflamatorias mayoritariamente superficiales con pústulas que tienden a dejar cicatrices con el tiempo. Nódulos y quistes con cicatrización marcada caracterizan al acné grave.

Aunque el acné no es una enfermedad potencialmente mortal, se ha relacionado con una morbilidad psiquiátrica durante muchos años. El estrés emocional puede agravar el acné, y los pacientes con acné desarrollan problemas psiquiátricos como consecuencia de su estado<sup>12</sup>. Los problemas psiquiátricos asociados con el acné incluyen problemas de autoestima/autoconfianza, imagen corporal, vergüenza/aislamiento social, depresión, ansiedad, ira, preocupación por el acné, frustración/confusión, limitaciones en su estilo de vida, y problemas de relación con la familia<sup>13,14</sup>. Las cicatrices permanentes son otra consecuencia relevante del acné.

El tratamiento y la prevención del acné incluyen diversas terapias tópicas y sistémicas y dependen del tipo de las lesiones clínicas presentes. El tratamiento satisfactorio del acné también requiere la evaluación meticulosa del paciente seguido por la consideración de varios factores relacionados con el paciente, por ejemplo, edad, tipo de piel, estados coexistentes, estilo de vida, regularidad menstrual. El agente ideal tendría como diana cada uno de los factores

patogénicos sin producir efectos adversos. Sin embargo, todavía no ha aparecido ningún agente terapéutico tópico individual que pueda mejorar todos los factores implicados en la etiopatogenia del acné vulgar. A menudo se prefiere la terapia tópica debido a su seguridad en comparación con otras formas de tratamiento<sup>15)</sup>. Las terapias tópicas actuales incluyen agentes comedolíticos tales como tretinoína, adapaleno, ácido azelaico, tazaroteno y ácido salicílico; agentes antimicrobianos tales como peróxido de benzoilo; antibióticos tales como clindamicina, eritromicina y tetraciclina; y agentes antiinflamatorios tales como sulfacetamida sódica. A menudo se añaden antibióticos orales al régimen de tratamiento cuando el acné no responde satisfactoriamente a la terapia tópica. Otros tratamientos sistémicos para el acné más grave, persistente, incluyen estrógenos, antiandrógenos e isotretinoína.

La erradicación de *P. acnes* constituye un enfoque lógico para el tratamiento eficaz, puesto que la mera presencia de este microorganismo define parcialmente el trastorno<sup>4)</sup>. El peróxido de benzoilo ejerce su actividad bactericida sobre *P. acnes* generando especies reactivas de oxígeno en el folículo sebáceo<sup>16)</sup>. Es muy eficaz en combinación con cualquier antibiótico tópico o tretinoína<sup>17)</sup>. El efecto adverso principal del peróxido de benzoilo es la irritación local, particularmente pronunciada al inicio de la terapia. Otros efectos adversos registrados incluyen eritema, sequedad y dermatitis de contacto alérgica (1-3% de los pacientes). El blanqueo de prendas de vestir puede constituir un problema en caso de aplicación al tórax o a la espalda.

La eritromicina y clindamicina tópicas tienen eficacia similar en pacientes con acné y son útiles en el tratamiento del acné de leve a moderado<sup>18)</sup>. Estos agentes están disponibles en una variedad de formulaciones y se aplican una o dos veces al día. Se usan a menudo en combinaciones con peróxido de benzoilo o tretinoína. Los antibióticos tópicos se asocian con cierta irritación menor de la piel, quizá influida por el vehículo usado. La diarrea y la colitis pseudomembranosa se han asociado con el uso de clindamicina tópica<sup>19),20)</sup>.

Una de las mayores preocupaciones con el uso de antibióticos en la terapia contra el acné es la aparición de cepas resistentes de *P. acnes* y de otras bacterias Gram positivas de la flora residente. La resistencia a *P. acnes* se acepta ahora como problema clínico de importancia creciente<sup>5)</sup>. La resistencia combinada a eritromicina y clindamicina se notificó por primera vez en 1979 en los EE.UU. en el 20% de aislados foliculares de *P. acnes* de pacientes con acné tratados con formulaciones tópicas de cualquier fármaco<sup>21)</sup>, mientras que la resistencia de *P. acnes* a tetraciclinas se documentó por primera vez en 1983 en los EE.UU. en pacientes que no respondían bien al tratamiento con antibióticos orales<sup>22)</sup>. En la actualidad, se ha estimado que 1 de cada 4 pacientes con acné alberga cepas de *P. acnes* resistentes a clindamicina, eritromicina y/o tetraciclina<sup>23)</sup>. En 1997, el 65% de 567 pacientes con acné en el RU portaban cepas de *P. acnes* resistentes<sup>24)</sup>. En un estudio reciente, se encontraron cepas de *P. acnes* resistentes a antibióticos en el 28% de pacientes con acné previamente tratados con antibióticos en comparación con sólo el 6% de pacientes con acné que no recibieron tratamiento con antibióticos<sup>25)</sup>. También se ha demostrado que van a encontrarse cepas de *P. acnes* resistentes a eritromicina, clindamicina, tetraciclina y una variedad de antibióticos relacionados en Europa, EE.UU., Australia y Japón<sup>26)</sup>. Se ha demostrado que la presencia de propionibacterias resistentes a eritromicina sobre la superficie de la piel se correlaciona muy fuertemente con una respuesta inadecuada durante la terapia con eritromicina oral<sup>27)</sup>. Además, está bien documentado que las cepas resistentes de estafilococos negativos para coagulasa dentro de la flora cutánea residente aumentan tanto en prevalencia como en densidad de población a medida que aumenta la duración de la terapia con antibióticos tópicos del acné. Los pacientes con acné representan una considerable reserva de cepas resistentes de estos importantes patógenos nosocomiales que pueden transferirse a contactos próximos<sup>24)</sup>.

Otra desventaja de los antibióticos de amplio espectro usados actualmente es su escasa selectividad de acción frente a *P. acnes*, ya que son activos frente al resto de las bacterias Gram positivas que normalmente colonizan la piel. Esto da como resultado la erradicación de estos microorganismos cuya presencia en la piel es un obstáculo para y generalmente evita la colonización por otros microorganismos problemáticos: potencialmente, la eliminación de las bacterias Gram positivas residentes puede favorecer infecciones secundarias producidas por bacterias Gram negativas y hongos patógenos difíciles de tratar.

De esto se deduce la necesidad de un nuevo antibiótico, posiblemente dotado de un mecanismo de acción novedoso, activo frente a cepas de *P. acnes* tanto sensibles como resistentes a agentes antibacterianos usados actualmente; la mejora adicional con respecto a la terapia actual podría lograrse con un antibiótico altamente selectivo para *P. acnes* debido a la menor posibilidad de infecciones secundarias cutáneas; la baja frecuencia de selección de mutantes resistentes y la actividad bactericida serían ventajas adicionales que podrían recomendar además el uso de tal agente bacteriano.

La selectividad de acción frente a *P. acnes* debe permitir mantener casi sin cambios la flora bacteriana Gram positiva normal de los folículos, principalmente estafilococos, evitando así la posible colonización de sitio por otras bacterias causantes de enfermedades, incluyendo patógenos Gram negativos, y hongos.

La selectividad de acción frente a *P. acnes* se define como una condición en la que el compuesto candidato antiacné que va a usarse en el tratamiento o la prevención del acné, a la dosificación que se emplea habitualmente en las formulaciones tópicas para provocar la inhibición de la proliferación de *P. acnes* sobre la piel, es inactivo frente al resto de las bacterias Gram positivas, que normalmente colonizan la superficie de la piel contribuyendo así al mantenimiento de sus condiciones fisiológicas. En particular, las cepas bacterianas que no deben resultar afectadas por la

administración tópica del compuesto candidato antiacné son cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus pyogenes*. Un requisito previo para lograr una certeza razonable de que se cumple la condición anterior de selectividad de acción es que el compuesto candidato antiacné muestre en una serie de pruebas *in vitro* valores de CMI (concentración inhibitoria mínima) frente a las cepas mencionadas anteriormente que sean mucho más altos que los manifestados frente a cepas de *Propionibacterium acnes* que son tanto sensibles como resistentes a otros antibióticos que se emplean actualmente en el tratamiento de trastornos cutáneos tales como eritromicina y clindamicina.

Esta propiedad en un entorno terapéutico, es decir, en el tratamiento tópico del acné, permitirá la aplicación de cantidades del fármaco que no afectarán sustancialmente a la flora bacteriana Gram positiva normal de la piel, principalmente estafilococos, evitando así la posible colonización de sitio por otras bacterias causantes de enfermedades, incluyendo patógenos Gram negativos, y hongos.

Según esta invención se ha encontrado que el perfil de actividad de este derivado de amida de fórmula (I) demuestra que dicho compuesto inhibe selectivamente el crecimiento de *P. acnes* a una concentración que es más de 1000 veces inferior a las requeridas para inhibir el crecimiento de las bacterias mencionadas anteriormente que están presentes en la superficie de la piel normal, indicando así que es útil para la terapia antimicrobiana selectiva del acné leve/moderado mediante administración tópica como monoterapia o en asociación con agentes que poseen actividad comedolítica y anticomedogénica. De hecho, el compuesto de fórmula (I) tiene actividad *in vitro* frente a *Propionibacterium acnes*, con valores de CIM que oscilan entre 0,06 (el 80% de las cepas sometidas a prueba) y 0,25 mg/ml incluyendo aislados resistentes a antibióticos de espectro más amplio, es decir, eritromicina, tetraciclina y clindamicina, que se han usado ampliamente para el tratamiento del acné durante más de 30 años. Otras especies Gram positivas no son sensibles al compuesto de fórmula (I), siendo la única excepción los enterococos, que se inhiben a concentraciones que oscilan entre 0,5 y 16 mg/mL. Sin embargo, estas cepas no tienen relevancia en el contexto en esta invención puesto que no forman parte de la flora cutánea normal. El compuesto de fórmula (I) es inactivo frente a bacterias Gram negativas y hongos.

El sorprendentemente alto grado de acción de selectividad del compuesto de fórmula (I) de esta invención se ha puesto de manifiesto a través de pruebas *in vitro* en las que se ha determinado la concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a cepas de *Propionibacterium acnes* tanto sensibles como resistentes a eritromicina y clindamicina y frente a una serie de cepas de *Staphylococcus*. Las pruebas se han llevado a cabo en comparación con el antibiótico GE 2270 y cuatro compuestos representativos (B, C, D y E) descritos en el documento US 5.599.791.

Los resultados se notifican en la tabla 1 a continuación

TABLA 1

Microorganismo	Cepa	Medio	CIM (µg/ml)				
			A	B	C	D	GE 2270
<i>Staphylococcus aureus</i>	Smith ATCC 19636	Mueller Hinton (MH)	>128	2	2	1	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	Smith ATCC 19636	MH+30% de suero bovino	>128	8	8	4	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	MH	>128	4	2	0,250	<0,125
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	MH	>128	8	4	0,5	<0,125
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C 203	MH	>128	>128	>12B	8	0,25
<i>Propionibacterium acne</i>	ATCC 6919	Wilkins Chalgren (WC)	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Propionibacterium acne</i>	ATCC 6922	WC	<0,125	<0,125	<0,125	0,125	<0,125
<i>Propionibacterium acne</i>	ATCC 25746	WC	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Propionibacterium acne</i>	Aislado clínico	WC	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Propionibacterium acne</i>	Aislado clínico	WC	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Propionibacterium acne</i>	Aislado clínico	WC	<0,125	<0,125	<0,125	0,125	0,125
<i>Propionibacterium</i>	Aislado	WC	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125

<i>acne</i>	clínico							
<i>Propionibacterium acne</i>	Aislado clínico	WC	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Propionibacterium acne</i>	Aislado clínico	WC	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
<i>Propionibacterium acne</i>	Aislado clínico		<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125

A: Compuesto de fórmula (I); B: Compuesto del ejemplo 10 del documento US 5.599.791; C: Compuesto del ejemplo 12 del documento US 5.599.791; D: Compuesto del ejemplo 13 del documento US 599.791

5 Los datos notificados en la tabla anterior confirman que todos los compuestos de comparación B, C, y D y GE 2270, aunque presentan el mismo nivel de actividad del compuesto de amida de fórmula (I) de esta invención (A) frente a cepas de *Propionibacterium acnes*, también son activos frente a todas las cepas de *Staphylococcus* analizadas, con valores de CIM que oscilan entre 0,06 µg/ml y 8 µg/ml. Este perfil de actividad puede justificar el reconocimiento de una selectividad de acción frente a las cepas de *Propionibacterium*.

10 La idoneidad del compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento del acné vulgar se ha confirmado en una serie de evaluaciones microbiológicas, toxicológicas y farmacocinéticas, cuyos resultados se notifican a continuación.

15 En la tabla 2 a continuación se resumen los resultados de un estudio de la actividad microbiológica del compuesto de amida de fórmula (I) frente a 15 aislados de *P. acnes* que presentan resistencia a clindamicina o eritromicina recogidos de pacientes afectados por acné. La tabla 3 notifica los datos de actividad del mismo compuesto de amida de fórmula (I) frente a 5 aislados clínicos de *P. acnes* que presentan sensibilidad a eritromicina y clindamicina.

TABLA 2

Resumen de valores de concentración inhibitoria mínima para eritromicina, clindamicina y compuesto de fórmula (I) frente a aislados clínicos de <i>P. acnes</i> que presentan fenotipos resistentes a antibióticos									
CIM µg/ml	Eritromicina			Clindamicina			Compuesto de fórmula (I)		
	N.º de aislados	Acumul. %	CIM 50/90	N.º de aislados	Acumul. %	CIM 50/90	N.º de aislados	Acumul. %	CIM 50/90
0,015									
0,03							9	60%	CIM <sub>50</sub>
0,06							6	100%	CIM <sub>90</sub>
0,125									
0,25									
0,5									
1									
2									
4				3	20%				
8				2	33%				
16				0					
32				0					
64				8	87%	CIM <sub>50</sub>			
128				0					
256				2	100%	CIM <sub>90</sub>			
512	1	7%							
1024	11	80%	CIM <sub>50</sub>						
2048	3	100%	CIM <sub>90</sub>						

TABLA 3

Resumen de valores de concentración inhibitoria mínima para eritromicina, clindamicina y compuesto de fórmula (I) frente a aislados clínicos de <i>P. acnes</i> que presentan fenotipos sensibles a antibióticos									
CIM µg/ml	Eritromicina			Clindamicina			Compuesto de fórmula (I)		
	N.º de aislados	Acumul. %	CIM 50/90	N.º de aislados	Acumul. %	CIM 50/90	N.º de aislados	Acumul. %	CIM 50/90
0,015									
0,03							4	80%	
0,06							1	100%	
0,125	5	100%	CIM <sub>90</sub>	3	60%	CIM <sub>50</sub>			
0,25				1	80%				
0,5				1	100%	CIM <sub>90</sub>			
1									

5 CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> significan la concentración inhibitoria mínima que puede inhibir el 50% y el 90% respectivamente, de las cepas sometidas a prueba.

10 Las tablas 2 y 3 anteriores muestran que el compuesto de fórmula (I) es activo frente a cepas de *P. acnes* resistentes a eritromicina y clindamicina así como es activo frente a cepas de *P. acnes* sensibles a antibióticos. Para determinar la frecuencia de selección de mutantes de *P. acnes*, resistentes al compuesto de fórmula (I), se incorporó el mismo compuesto en el medio sólido a 1 y 10 µg/ml y se distribuyeron suspensiones bacterianas de aproximadamente 10<sup>10</sup> UFC sobre la superficie de la placa. Basándose en el número de colonias que crecieron, la frecuencia de resistencia al compuesto de fórmula (I) osciló entre 1,4 X 10<sup>-9</sup> y 1,5 X 10<sup>-10</sup> a 1 µg/ml y entre 3,3 X 10<sup>-9</sup> y 9,4 X 10<sup>-10</sup> a 10 µg/ml.

15 Las pruebas de administración dérmica del compuesto de fórmula (I) muestran que la absorción de dicho compuesto a través de la piel es muy baja o nula.

La absorción tópica se evaluó tanto con la formulación en gel al 3% del ejemplo 6 más adelante como con una disolución de polietilenglicol 400 al 3%.

20 Estudios en conejos con la formulación en gel al 3% mostró concentraciones en plasma medibles del compuesto de prueba tras 7 días de aplicaciones diarias sólo en un número limitado de muestras, indicando una absorción mínima, si la hay. En un estudio de tolerancia de 28 días tanto en piel con cicatrices como sin cicatrices en conejos, el gel al 3% no mostró niveles detectables en plasma a lo largo de todo el estudio.

25 Según esta invención, el compuesto de fórmula (I) puede incorporarse en una variedad de formulaciones adecuadas para la administración tópica de principios activos. Las formulaciones tópicas adecuadas para el tratamiento y la prevención del acné vulgar son cremas, lociones, espumas, aerosoles, emulsiones, geles y similares, que se fabrican según los métodos comúnmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo: Topical Formulations: Design and Development - Bozena Michniak/Paperback/CRC Press, LLC/febrero de 1999; Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th - Alfonso L. Gennaro, Alfonso R. (Ed.) Gennaro; Editorial: Lippincott Williams & Wilkins, diciembre de 2000, 20ª Ed.; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology - James Swarbrick (Editor), James C. Boylan (Editor)/Hardcover/Marcel Dekker/mayo de 1997).

35 En dichas formulaciones, el derivado de amida del antibiótico GE 2270 de fórmula (I) puede asociarse opcionalmente con otros componentes que tienen acción auxiliar en el tratamiento y la prevención del acné o pueden proporcionar beneficios cutáneos. Ejemplos de dichos componentes adicionales son, por ejemplo, otros principios activos frente a la proliferación de *Propionibacterium acnes*, por ejemplo antibióticos tales como eritromicina, clindamicina y tetraciclinas, agentes antimicrobianos tales como clorhexidina y peróxido de benzoílo, sustancias naturales o sintéticas que se han descrito que tienen actividad inhibitoria frente a *P. acnes* tales como 1-pentadecanol<sup>28)</sup> y sus derivados<sup>29)</sup>, cedreno, cariofileno, longifoleno y tuyopseno<sup>30)</sup>, agentes comedolíticos tales como tretinoína, adapaleno, ácido azelaico, tazaroteno, ácido salicílico y derivados de los mismos, agentes antiinflamatorios tales como AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, sulfacetamida), agentes antiinflamatorios esteroideos (por ejemplo, hidrocortisona), vitaminas (por ejemplo, ácido retinoico y derivados del mismo), agentes controladores de sebo o aceite (por ejemplo, arcilla/siliconas), agentes de cicatrización cutánea, y agentes de acondicionamiento cutáneo.

45

En general, la cantidad del compuesto de fórmula (I) anterior de esta invención en la composición tópica para el tratamiento o la prevención del acné según esta invención puede oscilar entre aproximadamente el 0,1% (p/p) y aproximadamente el 10% (p/p).

5 La composición tópica útil para administrar el compuesto de fórmula (I) contiene los excipientes farmacéuticamente aceptables habituales, incluyendo los que tienen funciones de portador, vehículo, u otras funciones de administración, agentes conservantes, agentes tensioactivos, agente que retienen la humedad, espesantes, perfumes, agentes quelantes, agua, alcoholes, antioxidantes, antisépticos, colorantes y agentes adsorbentes de UV.

10 A continuación en el presente documento se facilitan ejemplos de composiciones tópicas que contienen el derivado de amida del antibiótico GE 2270 factor A con el fin de ilustrar la invención.

**Ejemplo 1: crema al 3%**

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I), como clorhidrato	3,000
Hidróxido de sodio	0,102
Alcohol bencílico	0,850
Monoestearato de sorbitano	1,615
Palmitato de cetilo	1,700
Alcohol cetílico	3,400
Alcohol estearílico	3,400
Polisorbato 60	5,185
Miristato de isopropilo	6,800
Monoetil éter de dietilenglicol	12,000
Agua purificada	61,948
	<hr style="width: 50%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/> 100,00

**Ejemplo 2: gel al 3%**

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I), como lactato	3,000
Hidroxietilcelulosa	2,500
Monoetil éter de dietilenglicol	47,000
Agua purificada	47,000
	<hr style="width: 50%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/> 100,00

15

**Ejemplo 3: gel alcohólico I al 3%**

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I), como clorhidrato	3,000
Monoetil éter de dietilenglicol	12,000
Hidroxietilcelulosa	15,000
Alcohol etílico al 96%	70,000
	<hr style="width: 50%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/> 100,000

**Ejemplo 4: gel alcohólico II al 3%**

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	3,000
Hidroxietilcelulosa	3,000 ó 1,500
Agua purificada	9,500
Ácido láctico	0,500
Alcohol etílico al 95%	84,000 u 85,500
Alcohol cetílico	<hr style="width: 50%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/> 100,000

20 **Ejemplo 5: loción hidroalcohólica al 3%**

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	3,000
Ácido láctico	2,000
Monoetil éter de dietilenglicol	36,500
Alcohol etílico	10,000
P-hidroxibenzoato de metilo	0,150
P-hidroxibenzoato de propilo	0,050
Agua	c.s. para 100

**Ejemplo 6: gel al 1,5% o al 3%**

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	1,500 ó 3,000
Metilcelulosa	1,500

Monoetil éter de dietilenglicol	35,000
Alcohol etílico al 96%	10,000
Ácido láctico	2,000
P-hidroxibenzoato de metilo	0,150
P-hidroxibenzoato de propilo	0,050
Agua purificada	c.s. para 100,000

**Ejemplos 7, 8 y 9:** geles al 0,1%, 1% y 0,5%

<b>7)</b>	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	0,100
Alcohol SD 40	81,000
Hidroxipropilcelulosa, acetato de zinc, propilenglicol, lauramida de dietilolamina, fragancias	c.s. para 100,000

<b>8)</b>	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	1,000
Alcohol SD 40-2	77,000
Propilenglicol, hidroxipropilcelulosa	c.s. para 100,000

5

<b>9)</b>	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	0,500
Hidroxitolueno butilado, hidroxipropilcelulosa, alcohol etílico	c.s. para 100,000

**Ejemplo 10:** crema al 5%

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	5,000
Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, octanoato de cetilestearilo, mezclas de cera y glicéridos, glicol, propilenglicol, ácido benzoico, agua purificada	c.s. para 100,000

**Ejemplo 11:** Suspensión dermatológica al 5%

	<b>Peso (porcentaje)</b>
Compuesto de fórmula (I)	5,000
Glicol, alcohol isoestearílico, alcohol cetilestearílico, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, laurilsarcosinato de sodio, p-hidroxibenzoato de metilo, agua purificada	c.s. para 100,000

10

**BIBLIOGRAFÍA**

<sup>1)</sup> Ebling FJ., Cunliffe WJ. Disorders of sebaceous glands. In: Rook A., Wilkinson DS., Ebling FJ., Champion RH., Burton JL, eds. Textbook of dermatology. Vol III. Boston: Blackwell Scientific, 1992; 1699-744.

15

<sup>2)</sup> Practitioner 1993; 237:160-164.

<sup>3)</sup> Bergfeld WF, Odom RB. New Perspectives on acne. Clinicians 1996; 12:4.

20

<sup>4)</sup> Cunliffe WJ. The sebaceous gland and acne-40 years on. Dermatology 1998; 9-15.

<sup>5)</sup> Leyden JJ. New understanding of the pathogenesis of acne. J Am Acad Dermatol 1995; 32: S15-S25.

25

<sup>6)</sup> Winston MH., Shalita AR. Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. Pediatr Clinic North Am 1991; 38:889-903.

<sup>7)</sup> Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1995; 33:247-253.

<sup>8)</sup> Ingham E, Holland KT, Gowland C, *et al.* Studies of the extracellular proteolytic activity produced by Propionibacterium acnes. J Appl Bacteriol 1983; 54:263-271.

30

<sup>9)</sup> Puhvel SM, Sakamoto M. An in vitro evaluation of the inflammatory effect of purified comedonal components in human skin. J Invest Dermatol 1977; 69:401-406.

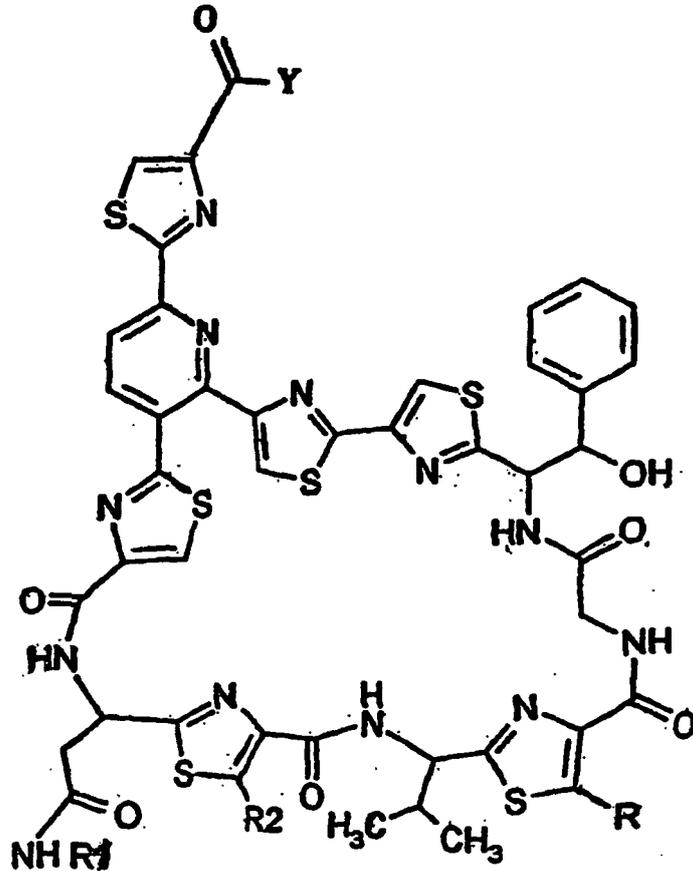
35

<sup>10)</sup> Walters CE, Ingham E, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. In vitro modulation of keratinocyte-derived interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) and peripheral blood mononuclear cell-derived IL-1 beta release in response to cutaneous commensal microorganisms. Infect Immun 1995; 63:1223-28.

- 5 11) Kelly AP. Acne and related disorders. In: Sams JR., Lynch WM., Lynch PJ., eds. Principles and practice of dermatology. 2nd ed. Ney York, NY: Churchill Livingstone. 1996; 801-808.
- 12) Koo JYM, Smith LL. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 185-88.
- 13) Koo J. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: S26-S30.
- 14) Wu SF, Kinder BN, Trunnel TN, Fulton JE. Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 325-333.
- 10 15) Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 1: 130-4.
- 16) Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: the role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 531-541.
- 15 17) Hurwitz S. The combined effect of vitamin A acid and benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Cutis* 1976; 17: 585-590.
- 18) Sykes NL, Webster GF. Acne: a review of optimum treatment. *Drugs* 1994; 48: 59-70.
- 20 19) McEvoy GK, ed. AHFS drug Information. Bethesda, Md: American Society of Health System Pharmacists; 1996.
- 20) Siegle RJ, Fekety R, Sarbone PD, *et al.* Effects of topical clindamycin on intestinal microflora in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 180-5.
- 25 21) Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, Cornell RC. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1979; 72: 187-190.
- 22) Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S *et al.* Propionibacterium acnes resistance in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 41-5.
- 30 23) Espersen F. Resistance to antibiotics used in dermatology practice. *Br J Dermatol* 1998; 139 (53): 4-8.
- 24) Eady E.A. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196:1:59-66.
- 35 25) Nord CE. Treating acne with antibiotics leads to antibiotic resistance. Proceedings of the 101st Annual Meeting of ASM, Orlando, mayo de 2001.
- 26) Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001; 144: 339-46.
- 40 27) Eady EA, Cove JH, Holland KT, *et al.* Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic-treated patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121:51-7.
- 45 28) Documento US 5.380.763
- 29) Documento EP 0577356
- 50 30) Documento US 5.200.429

REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto de fórmula (I)



5

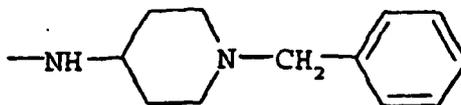
en la que:

R representa metoximetilo,

10 R<sub>1</sub> representa metilo,

R<sub>2</sub> representa metilo,

Y representa el grupo



15

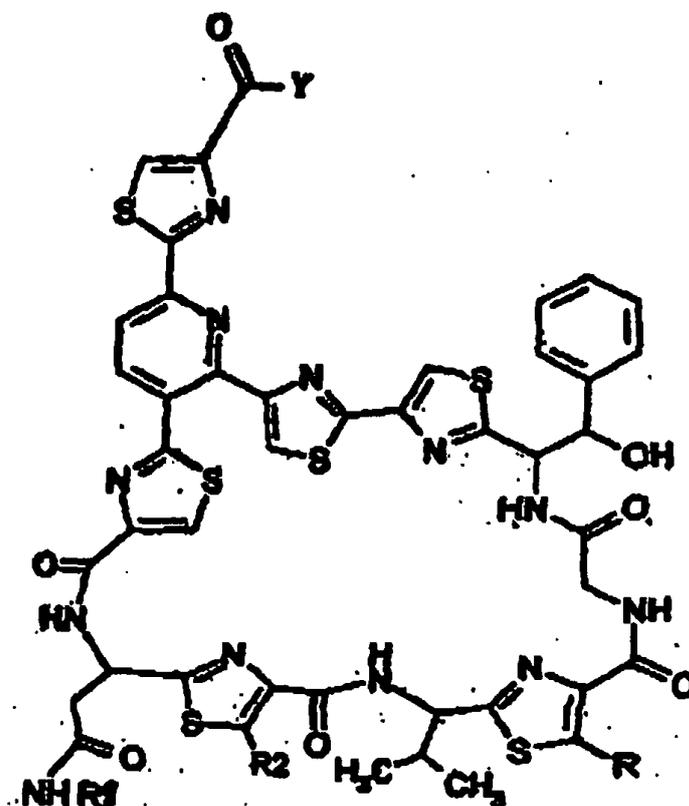
y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención tópicos del acné.

20 2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se asocia con un componente adicional que tiene acción auxiliar en el tratamiento del acné o proporciona beneficios cutáneos.

25 3. Uso según la reivindicación 2, en el que el componente adicional que tiene acción auxiliar en el tratamiento del acné o proporciona beneficios cutáneos se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico, agente antimicrobiano, agente comedolítico, agente antiinflamatorio no esteroideo, agente antiinflamatorio esteroideo, vitamina, agente controlador de sebo o aceite, agente de cicatrización cutánea y agente de acondicionamiento cutáneo.

4. Uso según la reivindicación 3, en el que el antibiótico se selecciona del grupo que consiste en eritromicina, tetraciclina y clindamicina.
5. Uso según la reivindicación 3, en el que el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en clorhexidina, peróxido de benzoilo, 1-pentadecanol, cedreno, cariofileno, longifoleno, tuyopseno.
6. Uso según la reivindicación 3, en el que el agente comedolítico se selecciona del grupo que consiste en tretinoína, adapaleno, ácido azelaico, tazaroteno, ácido salicílico.
7. Uso según la reivindicación 3, en el que el agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno y sulfacetamida.
8. Uso según la reivindicación 3, en el que el agente antiinflamatorio esteroideo es hidrocortisona.
9. Uso según la reivindicación 1, en el que la vitamina es ácido retinoico.
10. Uso según la reivindicación 3, en el que, el agente controlador de sebo o aceite es arcilla/silicio.
11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se incorpora en una composición farmacéutica adecuada para la administración tópica en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,1 y el 10 por ciento en peso de dicha composición farmacéutica.
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son sales con ácido clorhídrico o ácido láctico.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el medicamento está en la forma de una crema, loción, espuma, aerosol, emulsión o gel.
14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el medicamento incluye excipientes farmacéuticamente aceptables.
15. Medicamento para su uso en el tratamiento tópico del acné que comprende un compuesto de fórmula (I)

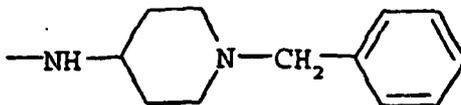


35 en la que:

R representa metoximetilo,  
R<sub>1</sub> representa metilo,

5 R<sub>2</sub> representa metilo,

Y representa el grupo



10 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

16. Medicamento para su uso según la reivindicación 15, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

17. Medicamento para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo está contenido en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,1 y el 10 por ciento en peso de dicho medicamento.

20

18. Medicamento para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el medicamento está en la forma de una crema, loción, espuma, aerosol, emulsión o gel.

20

19. Medicamento para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son sales con ácido clorhídrico o ácido láctico.

25

20. Medicamento para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, que comprende además un componente adicional que tiene acción auxiliar en el tratamiento del acné o proporciona beneficios cutáneos.

21. Medicamento para su uso según la reivindicación 20, en el que el componente adicional que tiene acción auxiliar en el tratamiento o proporciona beneficios cutáneos se define según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10.