

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 470**

51 Int. Cl.:
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07838730 .5**
96 Fecha de presentación: **24.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2086552**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Azitromicina para el tratamiento del acné nodular**

30 Prioridad:
03.10.2006 US 849065 P
06.12.2006 US 635127

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

73 Titular/es:
DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES
1330A REDWOOD WAY
PETALUMA, CA 94954-6542, US

72 Inventor/es:
OSBORNE, David Wade;
DOW, Gordon Jay;
CHAUDHURI, Bhaskar y
CALVARESE, Barry

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 377 470 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

Azitromicina para el tratamiento del acné nodular

5 Campo de la invención

La invención se refiere al campo de la terapia antibiótica, en particular, a la azitromicina para combatir enfermedades de la piel y, en concreto, al uso de azitromicina para el tratamiento de nódulos causados por el acné vulgaris. En particular, la invención se refiere al campo del tratamiento de nódulos de acné, debidos al acné inflamatorio o, y más concretamente, al tratamiento del acné vulgaris nodular severo.

Antecedentes de la invención

El acné vulgaris, denominado a menudo simplemente acné, es una enfermedad común de la piel que normalmente afecta a los adolescentes, aunque no exclusivamente. Si no se trata, la mayoría de los casos de acné persisten durante varios años para remitir finalmente de forma espontánea, normalmente cuando la persona afectada supera los veinticinco años de edad aproximadamente.

La etiología del acné es multifactorial. Se piensa que la enfermedad se origina principalmente debido a una mayor producción de sebo, la hipercornificación del infundíbulo de las glándulas pilosebáceas, la proliferación de flora microbiana, especialmente *Propionibacterium acnes*, y la posterior inflamación. El proceso normal de maduración epidérmica, denominado queratinización, conlleva el crecimiento y desprendimiento de las células que recubren los poros y las glándulas de la piel. En el caso del acné, este proceso se altera causando una superproducción de células epiteliales (hiperqueratosis) en el infundíbulo folicular del conducto de la glándula sebácea, formando un bloqueo del poro.

Las lesiones resultantes pueden dividirse en lesiones inflamatorias y lesiones no inflamatorias. A las lesiones no inflamatorias, clasificadas como comedones abiertos y cerrados, se les conoce comúnmente como espinillas negras y espinillas blancas, respectivamente. A los casos de acné que sólo presentan lesiones no inflamatorias se les denomina, a veces, acné leve. Las lesiones inflamatorias son el resultado del crecimiento excesivo de la bacteria común, *Propionibacterium acnes*, y su interacción con las grasas normales de la piel (sebo), lo que resulta en la generación de subproductos que provocan una reacción inflamatorias. Además de estas lesiones primarias, a los pacientes también pueden quedarles cicatrices como consecuencia de una complicación de las lesiones inflamatorias.

Las lesiones inflamatorias del acné pueden dividirse en dos grupos: los casos menos severos de acné está asociados a las pústulas y pápulas, así como a lesiones no inflamatorias. Las pápulas son protuberancias de color rojo, inflamadas y sensibles, sin cabeza, cuyo diámetro es de 2 a 5 mm. Las pústulas son pápulas superficiales y contienen un material sumamente purulento, es decir, tienen una cabeza con un centro blanco o amarillo. Según el número de pápulas y pústulas presentes, los casos de acné papulopustuloso se pueden clasificar en un rango de acné moderado a severo. Los individuos con casos severos de acné papulopustuloso también pueden tener uno o dos nódulos o quistes de acné.

Los casos más severos de acné están asociados a nódulos y quistes como lesión predominante. Dichos individuos tienen tres o más nódulos y normalmente también tienen otras muchas lesiones inflamatorias, como pústulas y pápulas, y lesiones no inflamatorias, como comedones. Los quistes y los nódulos son bloqueos de las glándulas sebáceas de la piel que se han abierto de golpe produciendo inflamación y pus en los tejidos circundantes. Los nódulos son protuberancias grandes y duras de 5 mm de diámetro o más, presentes debajo o dentro de la superficie de la piel, y pueden ser dolorosos y durar muchos meses. Los quistes son parecidos a los nódulos pero están llenos de pus. A los casos de acné que presentan un acné inflamatorio con quistes y/o nódulos normalmente se les denomina acné severo. No obstante, ya que no existe ninguna definición aceptada para el término "acné severo" y a menudo al acné papuloso o pustuloso se le denomina acné severo, es preferible referirse a los casos de acné que presentan quistes y/o nódulos con el término más específico de acné "nodular".

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU. ha reconocido que el acné nodular es una entidad especial que debe ser considerada de forma independiente a otras formas más leves de acné. En el Borrador de la Guía para la Industria - Acne Vulgaris: Desarrollo de Fármacos para su Tratamiento, publicada en septiembre de 2005 por el Departamento de Salud y Servicios Sociales de los EE.UU., la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU., el Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER), se utilizó la Escala de Valoración Global de los Investigadores (IGA) para el Acne Vulgaris para clasificar el grado de severidad del acné no nodular a efectos de la realización de ensayos clínicos de fármacos tópicos. En la Tabla 1 se muestra la Escala IGA para el Acne Vulgaris, tal y como aparece representada en el Borrador de la Guía para la Industria.

Tabla 1

Grado	Descripción
0	Piel limpia sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias
1	Casi limpia, pocas lesiones no inflamatorias con no más de una pequeña lesión inflamatoria
2	Severidad leve; mayor que la del Grado 1; algunas lesiones no inflamatorias con no más de unas pocas lesiones inflamatorias (sólo pápulas/pústulas, ninguna lesión nodular)
3	Severidad moderada; mayor que la del Grado 2; hasta muchas lesiones no inflamatorias y puede haber algunas lesiones inflamatorias, pero no más de una pequeña lesión nodular
4	Severo; mayor que la del Grado 3; hasta muchas lesiones no inflamatorias e inflamatorias, pero no más que unas pocas lesiones nodulares

5 En el Borrador de la Guía para la Industria, inmediatamente después de la Escala IGA, la FDA diferencia también el acné noduloquístico de otras formas de acné e indica que “se recomienda en la inscripción de pacientes con acné vulgaris no se incluya a pacientes con acné noduloquístico. En el Borrador de la Guía para la Industria también se indica que dado que existen necesidades de información específica respecto al tratamiento del acné nodular, los candidatos deberían dirigirse a la FDA en busca de orientación adicional sobre los tratamientos para combatir el acné nodular/noduloquístico.

10 El acné leve normalmente se trata con productos de limpieza de uso tópico y peróxido de benzoílo. El acné inflamatorio moderado normalmente se trata con cremas limpiadoras y agentes queratolíticos o comedolíticos tales como retinoides (tretinoína, adapaleno o tazaroteno), ácido salicílico o ácidos alfa hidroxí, a menudo combinados con antibióticos tópicos o sistémicos. Los antibióticos sistémicos, incluyendo la tetraciclina, minociclina, doxiciclina, eritromicina y azitromicina, han sido utilizados con éxito para el tratamiento del acné pustuloso o papuloso. En mayo de 2006, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. aprobó el SOLODYN™ (clorhidrato de minociclina, Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, Arizona) para el tratamiento del acné no nodular de moderado a severo. La información de la prescripción incluida en el prospecto del paquete del Solodyn™ aprobada por la FDA señala específicamente que el “Solodyn™ está indicado para el tratamiento de las lesiones inflamatorias del acné vulgaris no nodular de moderado a severo únicamente”. Hasta la fecha, ningún antibiótico ha demostrado su eficacia o ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del acné nodular.

25 En los casos de acné nodular, los dermatólogos normalmente prescribirán isotretinoína (AC CUTANE*, Roche Laboratories, Inc., Nutley, Nueva Jersey). La isotretinoína ha demostrado su eficacia en la desaparición de las lesiones del acné nodular. El fármaco actúa reduciendo el tamaño de las glándulas sebáceas de la piel de modo que se produce mucho menos sebo y disminuye el crecimiento de bacterias.

30 No obstante, el uso de la isotretinoína presenta serias desventajas. Se ha demostrado que la isotretinoína causa malformaciones congénitas en el feto en desarrollo y, por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben utilizar isotretinoína. Además, se ha asociado a la isotretinoína a la depresión y a pensamientos suicidas por parte de los usuarios. Dados los riesgos asociados al uso de la isotretinoína, la FDA ha iniciado un programa para que sólo sean las farmacias registradas y los profesionales sanitarios los que dispensen la isotretinoína y supervisen muy de cerca las prescripciones así como cualquier reacción adversa que pudieran sufrir los pacientes que reciben isotretinoína.

35 Dados los graves efectos secundarios de la isotretinoína, no existe actualmente ninguna terapia segura y aprobada para el tratamiento del acné vulgaris nodular.

40 Pigatto et al, “Isotretinoína frente a Minociclina en el Acné Quístico: un estudio de metabolismo lipídico”, Dermatologica, 172:154-159 (198 6) se compara la eficacia del tratamiento del acné quístico nodular con isotretinoína y con minociclina, un antibiótico miembro de la familia de las tetraciclinas. Pigatto descubrió que la isotretinoína resultaba enormemente eficaz para el tratamiento del acné quístico nodular. Por contra, Pigatto descubrió que aunque la minociclina resultaba inicialmente eficaz a la hora de reducir el número y el tamaño de los nódulos y quistes, el tratamiento con minociclina no ofrecía mejora alguna después de 4 semanas. Además, durante el estudio, el tratamiento con minociclina no redujo en ningún momento el número o el tamaño de los quistes a un nivel que pudiera ser considerado menor que el severo. Tal y como se muestra en la Figura 1 de Pigatto, el tratamiento con minociclina redujo el número de quistes de una media de 20 a 10 durante las 10 primeras semanas de tratamiento, pero, pasado ese período, no se consiguió reducir más el número de quistes de los pacientes con el tratamiento con minociclina. De igual modo, durante las 10 primeras semanas de tratamiento con minociclina, el diámetro medio de los quistes se redujo de 15 mm a 8 mm, pero, pasado ese período, no se consiguió reducir más el diámetro con el tratamiento. De hecho, después de 20 semanas de tratamiento, el diámetro medio de los quistes

volvió a aumentar a 10 mm. El estudio de Pigatto establece que la minociclina no es una terapia eficaz para el tratamiento del acné nodular.

5 La cuestión de si la minociclina podría resultar un agente terapéutico eficaz para el acné nodular si se utilizaba en combinación con una terapia antiacné adicional fue estudiada en Gollnick et al, "Comparación de una combinación de una crema de ácido azelaico y minociclina oral con la isotretinoína oral en el acné severo", *European Journal of Dermatology*, 11:538-544 (2001). Gollnick evaluó a pacientes tratados durante seis meses con una combinación de minociclina oral y una crema de ácido azelaico aplicada de forma tópica y descubrió que, después de dos meses, el tratamiento con esta combinación resultó en una disminución del número de lesiones profundas de acné (quistes y nódulos) del 60% y del 100% después de cuatro meses. De modo que la minociclina resulta una terapia eficaz para el acné nodular si se combina con la aplicación tópica de ácido azelaico.

15 El modo de acción de la minociclina y de otros antibióticos de tetraciclina para el tratamiento de las lesiones de acné es incierto. Ashley, en la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 2004/0147492, revela que los compuestos de tetraciclina, incluyendo la minociclina y doxiciclina, resultan eficaces para el tratamiento del acné siempre y cuando se administren al individuo en una cantidad que no tenga sustancialmente ningún efecto antibiótico. Los datos de Ashley indican que hay algo más que el efecto antibiótico de estos fármacos que proporciona el efecto antiacné favorable, si bien no se ha determinado cuál es el modo de acción de las tetraciclinas. Dado que no es la actividad antibiótica de estos compuestos la que proporciona su efecto antiacné, está claro que no puede extrapolarse el nivel de eficacia de los antibióticos de tetraciclina para el tratamiento del acné a los antibióticos que no son miembros de la familia de las tetraciclinas.

25 La azitromicina es el nombre genérico de la 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, un antibiótico de amplio espectro derivado de la eritromicina A. Fue descubierta por Bright, Patente Estadounidense N° 4.474.768 y Kobrehel, Patente Estadounidense N° 4.517.359, donde se denominó con el nombre de N-metil-II-aza-10-desoxo-10-dihidroeritromicina A. Bright y Kobrehel presentaron la azitromicina como una forma higroscópica. Allen, Patente Estadounidense N° 6.268.489, presenta una forma de dihidrato no higroscópico de la azitromicina. Tanto la forma de monohidrato como la forma de dihidrato son eficaces para el tratamiento de infecciones bacterianas si se administran sistémicamente.

30 En varios artículos científicos se han publicado estudios relativos a la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de las lesiones del acné inflamatorio. Fernández-Obregón, "Azitromicina para el tratamiento del acné", *International Journal of Dermatology*, 39:45-50 (2000), revela que la azitromicina, administrada en un régimen de dosis pulsada, resulta tan eficaz como otros antibióticos ensayados para el tratamiento de las lesiones del acné inflamatorio.

35 Fernández-Obregón comparó la administración sistémica diaria de doxiciclina, eritromicina, minociclina y tetraciclina con la administración tres veces a la semana de azitromicina y descubrió que el régimen de tratamiento con azitromicina resultaba más eficaz que los regímenes de tratamiento diarios de los otros antibióticos para el tratamiento de las lesiones del acné inflamatorio, aún cuando la azitromicina se administró con una frecuencia mucho menor que los otros antibióticos. El tratamiento del acné con azitromicina en lugar de con minociclina o doxiciclina es preferente dado el amplio espectro de efectos secundarios adversos experimentados por los usuarios de la minociclina y doxiciclina. El uso de la minociclina ha estado asociado a decoloración de la piel, efectos en el sistema nervioso central, tales como mareo y cerebro pseudomotor, y a un síndrome tipo lupus. El uso de la doxiciclina ha estado asociado a molestias gastrointestinales, esofagitis erosiva y fotosensibilidad. Tanto la minociclina como la doxiciclina están también asociadas a la vaginitis candidiásica. Aunque existen dudas sobre si el uso de la azitromicina puede causar vaginitis candidiásica, no se tiene constancia de que la azitromicina cause alguno de los otros efectos secundarios arriba mencionados asociados a la minociclina o a la doxiciclina. Adicionalmente, la minociclina y la doxiciclina están catalogadas como Categoría D en el embarazo, la cual incluye fármacos que presentan algún riesgo significativo y que sólo deben ser utilizados durante el embarazo cuando el resto de las alternativas son peores. Por contra, la azitromicina es un fármaco catalogado como Categoría B en el embarazo, cuya categoría incluye fármacos que se utilizan de manera rutinaria y segura durante el embarazo y su uso es considerado seguro en caso de que se presente una necesidad clínica para el fármaco.

55 En el estudio de Fernández-Obregón se trató a pacientes que presentaban al menos 12 lesiones de acné inflamatorio, definidas como pápulas, pústulas o quistes. A los pacientes se les clasificó en base a la reducción del número de lesiones asociada a cada tratamiento. En el artículo de Fernández-Obregón no se establecen distinciones entre los distintos tipos de lesiones inflamatorias y es posible, si no probable, que ninguno de los pacientes tratados tuviera lesiones nodulares o císticas, o que tuviera como mucho una o dos de dichas lesiones. Además, dado que al acné nodular o cístico se le considera una forma especial de acné que requiere una terapia específica y que el objetivo del estudio de Fernández-Obregón era comparar la eficacia de la azitromicina con la de otros antibióticos, reconocidos en la técnica como eficaces para tratar las lesiones inflamatorias papulosas y pustulosas pero no las nodulares o císticas, resulta evidente para aquellos versados en la materia que los pacientes tratados en el estudio de Fernández-Obregón, aunque posiblemente tenían una o dos lesiones quísticas, no habrían sido incluidos en el estudio si hubieran tenido un acné nodular especial y más severo.

- 5 Un estudio similar fue informado por Singhi, MK, et al, "Comparación del pulso de azitromicina oral con doxiciclina diaria para el tratamiento del acné vulgaris," *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 69(4):274-276 (2003). Singhi comparó la azitromicina administrada en una dosis de 500 mg durante tres días consecutivos con un ciclo de 10 días con doxiciclina administrada a diario a una población de individuos con acné inflamatorio de moderado a severo. Cada uno de los individuos recibió también una terapia con eritromicina tópica a lo largo de todo el estudio.
- 10 A cada uno de los pacientes se le clasificó en función de la severidad del acné antes del comienzo de la terapia y al final de la terapia. La severidad del acné se clasificó contando el número de lesiones de comedones, pápulas, pústulas, infiltradas y quísticas, multiplicando el número de cada tipo de lesión por el índice de severidad de las lesiones (0,5 para los comedones, 1 para las pápulas, 2 para las pústulas, 3 para las lesiones infiltradas y 4 para los quistes) y sumando los resultados.
- 15 Al igual que Fernández-Obregón, Singhi no indica si alguno de los sujetos estudiados padecía acné nodular y nada parece indicar que alguno de los sujetos tenía múltiples nódulos de acné. Los resultados presentados por Singhi resultaron ser similares a los de Fernández-Obregón y dejaron de manifiesto que la azitromicina es una medicación eficaz para el tratamiento del acné vulgaris de moderado a severo.
- 20 De las divulgaciones de Fernández-Obregón y de Singhi queda claro que en sus estudios no se trató el acné nodular. Dado que desde hace mucho tiempo se ha buscado una terapia eficaz para el acné nodular que no produzca los graves efectos secundarios de la isotretinoína, si en alguno de estos estudios se hubiera encontrado una terapia antibiótica eficaz contra el acné nodular o quístico, el resultado se habría proclamado claramente como un avance decisivo en la terapia del acné.
- 25 Por lo tanto, hoy en día sigue existiendo la necesidad de encontrar una terapia eficaz para el acné nodular que no presente graves efectos secundarios como los que ocurren con la isotretinoína y posiblemente con una terapia con antibióticos de la familia de las tetraciclinas.
- 30 Inncenzi D et. al, "*Acne vulgaris moderado: Eficacia/seguridad y cumplimiento con las normas de un tratamiento sistémico con azitromicina durante 12 semanas*". *Dermatologica Clinica* 200507 IT, 25(3): 126-130 (2005), presenta la azitromicina para su uso en el tratamiento del acné vulgaris moderado. Rafiei R et. al, "*Azitromicina frente a tetraciclina en el tratamiento del acné vulgaris*", *Journal of Dermatological Treatment*, 17(4): 217-221 (2006), presenta la azitromicina para su uso en el tratamiento del acné vulgaris en general y, más concretamente, el acné vulgaris papulopustuloso.
- 35 Descripción de la invención
- Los inventores han descubierto inesperadamente que la administración sistémica de azitromicina resulta eficaz para el tratamiento de los nódulos asociados al acné, tal como pacientes que padecen acné vulgaris nodular. Los inventores también han descubierto que la administración sistémica de azitromicina resulta eficaz para el tratamiento de los síntomas de acné vulgaris nodular severo.
- 40 Según se utiliza en la presente invención, el término "acné" significa acné vulgaris.
- 45 Según se utiliza en la presente invención, el término "nódulo" en el contexto de esta solicitud se refiere a una lesión de acné que es una lesión sólida palpable con un diámetro mayor de 5 mm y que ha penetrado una cierta profundidad dentro de la piel.
- Según se utiliza en la presente invención, el término "acné (o acné inflamatorio) con presencia de nódulos" se refiere al acné vulgaris en el cual hay uno o más nódulos de acné presentes en la piel.
- 50 Según se utiliza en la presente invención, el término "acné nodular" o "acné vulgaris nodular" se refiere al acné vulgaris en el cual hay tres o más nódulos de acné presentes en la piel.
- Según se utiliza en la presente invención, el término "acné nodular severo" o "acné vulgaris nodular severo" se refiere a un caso de acné vulgaris en el que un individuo que padece acné vulgaris tiene cinco o más nódulos de acné presentes en la piel. Normalmente, los pacientes con uno o más nódulos de acné presentan manifestaciones adicionales de acné inflamatorio, incluyendo múltiples lesiones papulosas o pustulosas.
- 55 La invención se refiere a la azitromicina para su uso en un método para el tratamiento de los nódulos de acné resultantes de un acné inflamatorio o acné vulgaris nodular. Según el uso de la invención, a un paciente que padece nódulos de acné, de acné vulgaris nodular a acné inflamatorio severo, se le administra sistémicamente azitromicina
- 60 en una dosis y durante un tiempo suficiente para reducir el número de nódulos de acné presentes en la piel del paciente. El resultado es una mejora del aspecto y de la autoestima del paciente y reduce o elimina el considerable

dolor y malestar asociados con frecuencia a los nódulos de acné. El paciente puede sufrir acné inflamatorio con nódulos, por ejemplo, de acné vulgaris nodular e incluso acné vulgaris nodular severo.

5 La azitromicina administrada puede ser cualquier forma de azitromicina farmacéuticamente aceptable eficaz para el tratamiento de infecciones bacterianas o del acné. Las formas de azitromicina preferentes incluyen las formas de monohidrato y dihidrato, tales como las presentadas en las Patentes Estadounidenses números 4.474.768, 4.517.359 y 6.268.489.

10 El paciente del uso de la invención es normalmente un ser humano si bien también puede ser un paciente veterinario tal como un perro o un gato. Los pacientes humanos de la invención pueden ser hombres o mujeres, de cualquier raza y edad. Normalmente, el paciente humano de la invención tiene una edad de entre 12 y 25 años, si bien los individuos menores de 12 años y mayores de 25 también son aptos para el método de la invención.

15 Según la presente invención, la administración de la azitromicina es a través de cualquier vía a través de la cual la azitromicina pueda administrarse sistémicamente. Según la invención, algunos ejemplos de vías de administración incluyen vías parenterales, tales como por inyección intramuscular o subcutánea, y vías orales, tales como la ingestión de pastillas, cápsulas, líquidos o polvos que contengan azitromicina. Se han utilizado muchos regímenes de administración de azitromicina diferentes para tratar el acné vulgaris y enfermedades bacterianas. Se piensa que cualquiera de los regímenes antedichos puede ser utilizado con éxito en relación con el método de la presente
20 invención. Según la invención, la cantidad de azitromicina a administrar es aquella que resulte eficaz para reducir el número de nódulos en un individuo afectado de acné vulgaris nodular o nodular severo.

25 Así, la azitromicina puede ser administrada en un régimen de dosificación pulsada. Por ejemplo, la azitromicina se puede administrar en una dosis de 250 mg de azitromicina durante 3 ó 4 días, seguido de un período de no administración de azitromicina de 3 a 7 días y, a continuación, ciclos repetidos de la administración de 3 ó 4 días y de 3 a 7 días de no administración. Si se desea, se puede administrar una dosis inicial de azitromicina, tal como 500 mg, antes del comienzo de la administración de 250 mg de azitromicina diarios. Un régimen de dosificación pulsada alternativo sería mediante ciclos repetidos de una semana de administración diaria de 250 mg de azitromicina
30 seguido de una semana de no administración de azitromicina.

35 Un método preferente de administración de azitromicina según el uso de la invención es una dosis diaria, es decir, una dosis no pulsada, de azitromicina. Según este método de administración, se administra una dosis diaria de azitromicina hasta que los síntomas de acné nodular hayan remitido o desaparecido. La dosis de azitromicina administrada a diario puede ser cualquier dosis eficaz para el tratamiento de los nódulos de acné. En los ejemplos que se presentan a continuación se describen ejemplos de dosis diarias de azitromicina.

40 Independientemente del régimen de dosificación utilizado, la administración de azitromicina se puede continuar durante un período de tiempo suficiente para reducir o eliminar las señales y los síntomas de acné vulgaris nodular, tal como la reducción del número de nódulos. Preferentemente, con el tratamiento de la invención se consigue reducir el número de módulos un 66% o más en comparación con el número presente al inicio de la terapia. Mejor aún, la reducción es del 75% o más. Y, mejor aún todavía, la reducción es del 80% o más. En la realización más preferente, no queda ningún nódulo tras el tratamiento. Aunque tras tan sólo una o dos semanas de tratamiento puede conseguirse una mejoría del acné nodular, según la invención la duración típica de la terapia es de un mes o más y, muchas veces de 2 ó 3 meses o más.
45

50 Si se desea, la azitromicina puede administrarse en combinación con otras medicaciones o terapias tópicas o sistémicas, como la oral, que resulten útiles para tratar los síntomas del acné. Frecuentemente se utilizan productos limpiadores o agentes bactericidas para la piel tales como peróxido de benzoílo o ácido azelaico y agentes comedolíticos o queratolíticos como ácido salicílico, ácidos alfa hidroxil y retinoides como tretinoína, adapaleno y tazaroteno, para el tratamiento del acné. Pueden aplicarse antibióticos tópicos como eritromicina, clindamicina o tetraciclina. Según la invención, es preferible que no se administre ningún antibiótico sistémico que no sea la azitromicina. Dicha terapia con antibióticos sistémicos combinados, aunque no resulta preferente, entra dentro del ámbito de la presente invención. También entra dentro del ámbito de la invención el uso de azitromicina, tal y como se ha descrito aquí, junto con isotretinoína para el tratamiento del acné nodular severo. Se piensa que la
55 administración de azitromicina puede reducir la dosis y duración necesarias del tratamiento con isotretinoína, lo cual es una consideración importante teniendo en cuenta la incidencia y severidad de los efectos secundarios de la isotretinoína, o puede aumentar la eficacia clínica general del régimen con isotretinoína.

60 La invención se ilustra también con los siguientes ejemplos no restrictivos. En los ejemplos, los pacientes incluidos en el estudio eran hombres o mujeres de cualquier raza, de 16 años de edad o mayores, que presentaban de 20 a 60 lesiones inflamatorias (pápulas o pústulas), de 20 a 150 lesiones no inflamatorias (comedones o espinillas blancas) y de 3 a 10 nódulos.

Ejemplo 1

Se inscribieron pacientes con acné vulgaris severo con múltiples nódulos en un estudio clínico abierto en el que cada paciente recibía una dosis diaria oral de 250 mg de azitromicina durante los 3 meses de duración del estudio. El número de lesiones se registró en el período basal, antes del inicio del tratamiento, así como pasados 1, 2 y 3 meses desde el inicio del tratamiento. De los 18 pacientes que permanecieron más de un mes en el estudio, sólo 2 no respondieron favorablemente al tratamiento. Estos 2 pacientes tenían 9 y 8 nódulos respectivamente en el período basal y 8 y 13 nódulos respectivamente dos meses después del inicio de la terapia. De entre los pacientes que respondieron favorablemente, dos pacientes que empezaron el estudio con 3 nódulos tenían 2 al final del estudio de tres meses. Los 14 pacientes restantes que respondieron favorablemente al tratamiento, tenían una media de 6,7 nódulos en el período basal (rango de 4 a 10 nódulos) y mejoraron hasta no tener ningún nódulo (10 pacientes) o 1 nódulo como mucho (4 pacientes) al final de los tres meses de duración del tratamiento.

Ejemplo 2

Otro grupo de pacientes con acné vulgaris severo se inscribió en un estudio clínico abierto como el del Ejemplo 1, excepto que cada paciente recibió una dosis oral diaria de 250 mg de azitromicina durante una semana seguido de una semana sin azitromicina, cuyo ciclo se repitió durante los 3 meses de duración del estudio. De los 18 pacientes que permanecieron más de un mes en el estudio, sólo 2 no respondieron favorablemente al tratamiento. Estos 2 pacientes tenían 6 y 10 nódulos respectivamente en el período basal y 5 y 8 nódulos respectivamente dos meses después del inicio de la terapia. Tres pacientes experimentaron una desaparición parcial de los nódulos durante el estudio. Estos pacientes tenían 9, 10 y 6 nódulos respectivamente en el período basal y 3, 4 y 2 nódulos respectivamente al final del estudio. Los 13 pacientes restantes que respondieron favorablemente al tratamiento, tenían una media de 6,2 nódulos en el período basal (rango de 3 a 10 nódulos) y mejoraron hasta no tener ningún nódulo (10 pacientes) o 1 nódulo como mucho (3 pacientes) al final de los tres meses de duración del tratamiento.

Ejemplo 3

Otro grupo de pacientes con acné vulgaris severo se inscribió en un estudio clínico abierto como el del Ejemplo 1, excepto que cada paciente recibió una dosis oral diaria de 125 mg de azitromicina durante los 3 meses de duración del estudio. De los 20 pacientes que permanecieron más de un mes en el estudio, sólo 2 no respondieron favorablemente al tratamiento. Estos 2 pacientes tenían 8 y 3 nódulos respectivamente en el período basal y 10 y 4 nódulos respectivamente dos meses después del inicio de la terapia. Los 18 pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento, tenían una media de 5,1 nódulos en el período basal (rango de 3 a 8 nódulos) y mejoraron hasta no tener ningún nódulo (13 pacientes) o 1 nódulo como mucho (5 pacientes) al final de los tres meses de duración del tratamiento.

Los datos de los Ejemplos 1 a 3 se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

	Ejemplo 1 250 mg/día	Ejemplo 2 250 mg/día cada semanas	Ejemplo 3 250 mg/día	Total Ejemplos 1 a 3
Número de pacientes	18	18	20	56
Número de pacientes que respondieron bien	16	16	18	50
Porcentaje de pacientes que respondieron bien	88,9	88,9	90,0	89,3
Número de nódulos	117	115	103	335
Nódulos remanentes después del tratamiento	29	25	19	73
Porcentaje de nódulos desaparecidos	75,2	78,3	81,6	78,2
Número de nódulos en pacientes que respondieron bien	100	99	92	291
Nódulo en los pacientes que respondieron bien	8	12	5	25

después del tratamiento				
Porcentaje de nódulos desaparecidos en pacientes que respondieron bien	92,0	87,9	94,6	91,4

Tal y como se muestra en los Ejemplos 1 a 3 y en la Tabla 2, la administración sistémica de azitromicina resulta enormemente eficaz para el tratamiento del acné vulgaris nodular, incluido el acné vulgaris nodular severo. Los datos anteriores revelan que aproximadamente un 90% de los pacientes que sufrían acné nodular severo y que fueron tratados con azitromicina sistémica según la invención, respondieron favorablemente a dicho tratamiento y que, en los individuos que respondieron favorablemente a este tratamiento, más del 90% de los nódulos desaparecieron.

Ejemplo 4

En otro estudio, se dividió a doce sujetos que padecían síntomas de acné nodular en tres grupos, cada uno de los cuales fue tratado con azitromicina a diario con unas dosis inferiores a las normalmente utilizadas para el tratamiento de las infecciones bacterianas. Generalmente, la azitromicina se administra según un régimen pulsado en dosis de 500 mg durante varios días, seguido de varios días sin que se administre azitromicina, o se administra varias veces a la semana en dosis de 250 mg. Normalmente, al comenzar la terapia con azitromicina se administra una dosis inicial de 500 mg.

En el presente estudio, la azitromicina se administró para el tratamiento del acné nodular en dosis inferiores a las utilizadas para el tratamiento de infecciones bacterianas. Un primer grupo tenía cinco sujetos y a cada uno se le trató a diario con 40 mg de azitromicina. Un segundo grupo tenía cuatro sujetos y a cada uno se le trató a diario con 80 mg de azitromicina. Un tercer grupo tenía 3 sujetos y a cada uno se le trató a diario con 120 mg de azitromicina. Todos los tratamientos duraron 6 semanas.

Antes del inicio del protocolo del tratamiento, se contaron los nódulos faciales de cada sujeto. El número de estas lesiones se volvió a contar el día 21 del tratamiento y el día 42. Además, al inicio del tratamiento se anotó la ubicación de cada uno de los nódulos faciales y se evaluó el progreso de cada nódulo específico de cada individuo durante todo el período de tratamiento. Los resultados de este estudio se muestran en las Tablas 3 a 6 y se comentan más abajo.

Tabla 3

Tratamiento	Sujeto	Número de nódulos faciales		
		Día 0	Día 21	Día 42
40 mg	A	3	2	0
	B	5	1	0
	C	4	0	0
	D	5	2	0
	E	6	1	1
80 mg	F	8	5	
	G	7	3	
	H	4	0	0
	I	5	1	1
120 mg	J	3	3	
	K	4	0	
	L	3	0	0

En la Tabla 3 se muestra el número de nódulos faciales de acné en cada uno de los sujetos tratados con la terapia con una dosis baja de azitromicina. Tal y como se muestra, tras el tratamiento con 40, 80 ó 120 mg de azitromicina, el número de nódulos disminuyó notablemente tanto en el día 21 como en el día 42 del tratamiento. Con el tratamiento de 40 mg de azitromicina diarios, los nódulos faciales de los cinco sujetos disminuyeron un 74% después de 21 días y un 96% después de 42 días. Con el tratamiento de 80 mg diarios de azitromicina, los nódulos faciales de los cuatro sujetos disminuyeron un 62,5% después de 21 días y un 89% en los dos sujetos evaluados después de 42 días. Con el tratamiento con 120 mg diarios de azitromicina, los nódulos faciales de los tres sujetos disminuyeron un 70% después de 21 días.

En la Tabla 4 se muestra la respuesta de cada nódulo de acné particular en los sujetos tratados a diario con 40 mg de azitromicina. Tal y como se muestra en la Tabla 4, los nódulos presentes en los 5 sujetos al inicio de la terapia

desaparecieron, o antes del día 21 de tratamiento o del día 42. Todos menos uno de los nódulos de los 5 sujetos disminuyeron de tamaño antes del día 21 de tratamiento y ninguno de los nódulos individuales existía ya el día 42. Adicionalmente, sólo en 1 de estos sujetos se desarrolló un nódulo nuevo durante el período de tratamiento.

5 Tabla 4

Tratamiento	Sujeto	Lesión nº	Tamaño del nódulo facial (mm)		
			Día 0	Día 21	Día 42
40 mg/día	A	1	9	0	0
		2	9	9	0
		3	10	7	0
	B	1	5	3	0
		2	5	3	0
		3	6	2	0
		4	5	2	0
		5	5	2	0
	C	1	5	0	0
		2	7	0	0
		3	5	0	0
		4	6	0	0
		5	6	0	0
	D	1	6	0	0
		2	8	6	0
		3	9	5	0
		4	7	0	0
		5	6	0	0
	E	1	6	0	0
		2	8	0	0
		3	7	0	0
4		7	0	0	
5		7	0	0	
6		6	5	0	
7		—	—	8	

10 En la Tabla 5 se muestra la respuesta de cada nódulo de acné particular en los sujetos tratados a diario con 80 mg de azitromicina. Con la administración diaria de 80 mg de azitromicina, desaparecieron todos los nódulos inicialmente presentes en tres de los cuatro sujetos al inicio de la terapia. Al otro sujeto le habían desaparecido 2 de 8 nódulos después de 21 días y cinco de los seis nódulos restantes habían mejorado pasados 21 días pero no fue examinado a los 42 días*. Dos de los cuatro sujetos desarrollaron nódulos adicionales durante el período de tratamiento. En uno de los pacientes se observaron 3 nuevos nódulos pequeños el día 21 y en otro paciente se observó un nuevo nódulo más grande el día 42.

15 Tabla 5

Tratamiento	Sujeto	Lesión nº	Tamaño del nódulo facial (mm)		
			Día 0	Día 21	Día 42
80 mg/día	F	1	10	4	—
		2	10	0	—
		3	7	6	—
		4	6	5	—
		5	7	0	—
		6	8	5	—
		7	10	5	—
		8	7	7	—
	G	1	6	0	—
		2	6	0	—
		3	6	0	—
		4	5	0	—
		5	5	0	—
		6	5	0	—

		7	5	0	—
		8		4	—
		9		3	—
		10		4	—
	H	1	7	0	0
		2	8	3	0
		3	6	0	0
		4	7	4	0
	I	1	9	0	0
		2	6	0	0
		3	5	0	0
		4	7	5	0
		5	7	0	0
		6			7

5 En la Tabla 6 se muestra la respuesta de cada nódulo de acné particular en los sujetos tratados a diario con 120 mg de azitromicina. Con la administración diaria de 120 mg de azitromicina, desaparecieron todos los nódulos inicialmente presentes en dos de tres sujetos al inicio de la terapia. La desaparición de los nódulos de estos sujetos fue total a los 21 días de terapia. Sólo uno de los sujetos no respondió a la terapia y cada uno de los nódulos presentes en este sujeto al inicio de la terapia estaba presente el día 21.

Tabla 6

Tratamiento	Sujeto	Lesión nº	Tamaño del nódulo facial (mm)		
			Día 0	Día 21	Día 42
120 mg/día	J	1	5	5	—
		2	5	6	—
		3	5	5	--
	K	1	7	0	—
		2	5	0	—
		3	6	0	—
		4	5	0	—
	L	1	7	0	0
		2	8	0	0
		3	5	0	0

10 Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la eficacia inesperada de la azitromicina administrada sistémicamente en el tratamiento de nódulos de acné, incluso a unos niveles de dosificación de la azitromicina muy inferiores a los utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas.

15 El uso de la invención representa un avance significativo en el tratamiento de los nódulos asociados al acné inflamatorio o nodular severo ya que ofrece una opción terapéutica para el tratamiento de dichos casos tan difíciles de acné que hace innecesario el uso de isotretinoína o reduce la cantidad o duración de la terapia con isotretinoína que de otro modo se usaría. Adicionalmente, el tratamiento de los nódulos de acné con azitromicina resulta más eficaz que el tratamiento con antibióticos de tetraciclina tales como la minociclina o la doxiciclina. Por tanto, el uso de
 20 la invención ofrece una alternativa de gran valor para el tratamiento de los nódulos de acné que resulta especialmente ventajosa a la vista de la presencia de los efectos secundarios que ocurren con una terapia con minociclina y doxiciclina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende azitromicina para su uso en un método para el tratamiento del acné vulgaris nodular en un individuo que sufre del mismo y que consiste en administrar sistémicamente la composición al individuo en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir el número de nódulos de acné presentes en la piel de individuo.
2. La composición de uso conforme a la reivindicación 1 en donde el individuo padece acné inflamatorio con la presencia de tres o más nódulos de acné.
- 10 3. La composición de uso conforme a la reivindicación 2 en donde el individuo padece acné vulgaris nodular.
4. La composición de uso conforme a la reivindicación 2 en donde el individuo padece acné vulgaris nodular severo.
- 15 5. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la administración sistémica de la azitromicina es oral.
6. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la azitromicina se administra al individuo según un régimen de dosificación que dura un mes o más.
7. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la azitromicina se administra a diario.
- 20 8. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la azitromicina se administra en un régimen de dosificación pulsada.
9. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la dosis media de azitromicina administrada durante el tratamiento es de 250 mg/día o menos.
- 25 10. La composición de uso conforme a la reivindicación 9 en donde, durante el tratamiento se administra a diario una dosis de azitromicina de 250 mg o menos.
11. La composición de uso conforme a la reivindicación 10 en donde, durante el tratamiento se administra a diario una dosis de azitromicina de 125 mg o menos.
12. La composición de uso conforme a la reivindicación 11 en donde la azitromicina se administra a una dosis de 120 mg al día o menos.
- 30 13. La composición de uso conforme a la reivindicación 12 en donde la azitromicina se administra a una dosis de 80 mg al día o menos.
14. La composición de uso conforme a la reivindicación 13 en donde la azitromicina se administra a una dosis de 40 mg al día o menos.
15. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la azitromicina es el único agente administrado sistémicamente al individuo para el tratamiento del acné vulgaris.
- 35 16. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde la azitromicina se administra junto con una medicación sistémica eficaz para el tratamiento del acné vulgaris.
17. La composición de uso conforme a la reivindicación 16 en donde la medicación sistémica es isotretinoína.
18. La composición de uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde la azitromicina se administra junto con una o más terapias o medicaciones tópicas antiacné.
- 40 19. La composición de uso conforme a la reivindicación 18 en donde la medicación tópica antiacné es un retinoide.