

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 453**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5375** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61P 17/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2006** **E 06765096 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013** **EP 1933840**

54 Título: **Uso de delmopinol para el tratamiento del acné**

30 Prioridad:

**22.07.2005 GB 0515138**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.01.2014**

73 Titular/es:

**SINCLAIR PHARMACEUTICALS LIMITED  
(100.0%)  
Office Village, Chester Business Park  
Chester CH4 9QZ, GB**

72 Inventor/es:

**LANE, JONATHAN DOUGLAS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 439 453 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 delmopinol para el tratamiento del acné

### Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento del acné.

### 5 Antecedentes de la invención

Acné es el término general usado para referirse a varios trastornos cutáneos caracterizados por la irritación de las unidades pilosebáceas de la piel (Krautheim y Gollnick, Clinics in Dermatology, 2004; 22:398-407).

10 El acné es una dolencia cutánea común que afecta a muchas personas en algún momento de sus vidas. El acné se da en los folículos pilosos, que son cavidades de la superficie de la piel que contienen pelos que se prolongan desde las capas profundas de la piel para salir a través de los poros de la superficie. Una glándula sebácea secreta sebo en el folículo piloso, que desemboca en la superficie de la piel para proporcionar lubricación y prevenir que la piel se seque.

15 El acné se da cuando se bloquea el poro (por ejemplo, por células cutáneas muertas o por una producción excesiva de sebo) de manera que, en vez de desembocar en la superficie de la piel, el sebo se acumula en el folículo. El folículo bloqueado se puede infectar después con bacterias. Las propionibacterias, que se hallan normalmente en la piel, están asociadas a la progresión del acné, en particular *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).

20 Se conocen diversos tipos de acné, y la forma más habitual es el acné vulgar. En una forma leve de acné vulgar, el poro puede exponer un tapón de sebo, cuya superficie se vuelve de color negro. Esto se conoce como una "espinilla negra" o "comedón abierto". En otros casos leves, el poro permanece cerrado al medio externo y el sebo y las bacterias atrapadas permanecen justo por debajo de la superficie de la piel. Esto se conoce como una "espinilla blanca" o "comedón cerrado". Las espinillas blancas y negras son dolencias no inflamatorias relativamente menores, y ante todo se considera que son un problema cosmético más que médico.

25 Sin embargo, el acné se hace más grave cuando el folículo bloqueado se inflama, lo que conduce a un aspecto hinchado, enrojecido de la superficie, con la formación de pápulas y pústulas. Se cree que la inflamación está inducida principalmente por una reacción inmunológica hacia los productos extracelulares de *P. acnes* que coloniza el poro bloqueado (Zouboulis, Clinics in Dermatology, 2004; 22:360-366). El folículo inflamado se puede romper en la piel formando pústulas. En los casos graves, un folículo inflamado intensamente se puede romper bajo la piel, por lo que se forman nódulos y quistes, que conducen a una cicatrización profunda. El acné conglobata es el término dado a la forma más grave de acné.

30 El acné es antiestético, y puede provocar una cicatrización grave, en particular en la cara. Además de estos efectos físicos, el acné puede provocar efectos psicológicos graves, tales como baja autoestima y depresión.

35 Actualmente se usan muchos tratamientos tópicos para tratar el acné. Estos contienen en general ingredientes activos que tienen propiedades antimicrobianas. El peróxido de benzoilo es un ejemplo importante de tal agente antimicrobiano. También se usan habitualmente antibióticos, tanto de manera tópica como sistémica, lo que ha dado como resultado el desarrollo de resistencia bacteriana (como se discute en "European Surveillance Study on the Antibiotic Susceptibility of Propionibacterium Acnes", C. Oprica y C.E. Nord; Clinical Microbiology and Infection, Volumen 11. Nº 3, marzo de 2005, páginas 204 a 213).

Aunque los tratamientos del acné existentes son eficaces hasta cierto punto, todavía se puede mejorar en este campo y sigue habiendo una gran necesidad de tratamientos eficaces para el acné.

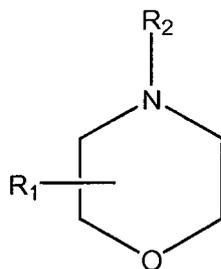
40 El documento WO92/08442 describe el uso de composiciones que comprenden delmopinol en tratamientos para prevenir la formación de placas.

El documento US5082653 describe el uso de composiciones que comprenden delmopinol en tratamientos anti-placa y anti-gingivitis.

### Sumario de la invención

45 La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente de que delmopinol, y sus derivados, es útil en el tratamiento del acné.

Según un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto morfolino que tiene la fórmula general



5 en la que  $R_1$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 ó 3 del anillo morfolino, y  $R_2$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxí excepto en la posición alfa, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente anti-inflamatorio en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del acné.

Según un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto morfolino como se definió anteriormente y un agente anti-inflamatorio para el uso en el tratamiento del acné.

### Descripción de la invención

Los compuestos morfolino reivindicados son beneficiosos en el tratamiento del acné.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término "acné" se refiere a cualquier afección cutánea que comprende un poro bloqueado de una unidad pilosebácea. El término "acné" incluye la presencia de espinillas blancas (comedones cerrados), espinillas negras (comedones abiertos), pápulas, pústulas, nódulos y quistes. El término "acné" incluye el acné no inflamatorio, tal como espinillas negras y espinillas blancas menores, y el acné inflamatorio en el que una respuesta inmunitaria provoca que el folículo bloqueado se inflame, lo que provoca pústulas, nódulos o quistes. Preferiblemente, el acné se caracteriza por la presencia de *Propionibacterium acnes*.

En una realización preferida, el acné es acné vulgar. Todas las formas de acné vulgar, desde leve pasando por moderado hasta grave, están dentro del alcance de la invención. Las formas graves de acné vulgar se denominan a veces acné conglobata y acné fulminans. Acné conglobata es la forma más grave de acné vulgar, y se caracteriza por numerosas lesiones que a menudo están conectadas. Acné fulminans es una versión de inicio agudo del acné conglobata. El término "acné" también incluye la foliculitis, en particular la foliculitis gram-negativa, y piodermia facial, un tipo de acné facial que afecta solamente a mujeres.

Los compuestos morfolino reivindicados se conocen por sí mismos, tal como se describieron en los documentos US 4.894.221 y US 5.082.653.

25 El primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos reivindicados en el tratamiento del acné.

En la presente invención, los compuestos morfolino se definen según la fórmula general mostrada anteriormente. En una realización preferida de la presente invención, la suma de los átomos de carbono de los grupos  $R_1$  y  $R_2$  es al menos 10, y es preferiblemente entre 10 y 20. En una realización preferida adicional, el grupo  $R_2$  termina con el grupo hidroxí.

30 El compuesto morfolino preferido para el uso en la presente invención es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxietil) morfolina, que se conoce habitualmente como Delmopinol (Nº CAS 79874-76-3).

Los compuestos morfolino de la presente invención se pueden usar en su forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de ácidos tales como ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido gentísico, ácido valérico, ácido gálico, ácido beta-resorcíclico, ácido acetil salicílico, ácido salicílico, ácido perclórico, ácido barbitúrico, ácido sulfanílico, ácido fítico, ácido p-nitro benzoico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido láurico y similares. La forma de sal más preferida es la de ácido clorhídrico. Un compuesto preferido es hidrocloreuro de delmopinol (Nº CAS 98092-92-3).

40 Los compuestos reivindicados se pueden fabricar mediante cualquier método conocido, por ejemplo, el descrito en los documentos US 5.082.653 y WO 90/14342.

No se considera que los compuestos morfolino reivindicados tengan acción antimicrobiana sustancial por sí mismos. Por lo tanto, los compuestos reivindicados se pueden usar de manera ventajosa en combinación con un tratamiento que reduzca el número de bacterias. Por ejemplo, se puede usar una composición que contiene los compuestos morfolino reivindicados como parte de una rutina de limpieza de la piel.

Se usa un compuesto morfolino reivindicado preferiblemente en combinación con un agente antimicrobiano. El agente antimicrobiano puede ser cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que sea eficaz contra las bacterias asociadas al acné, por ejemplo, peróxido de benzoilo.

5 Los retinoides tópicos, que se cree que tienen un efecto anti-inflamatorio y antibacteriano indirecto, también se pueden usar en combinación con un compuesto morfolino reivindicado. Los retinoides adecuados serán evidentes para la persona experta, e incluyen tretinoína, isotretinoína, adapaleno y tazaroteno.

10 Se puede usar un antibiótico en una composición que comprende un compuesto morfolino reivindicado. Se puede usar cualquier antibiótico que sea eficaz contra las bacterias asociadas al acné. Preferiblemente, los antibióticos se seleccionan del grupo que consiste en clindamicina, eritromicina, bencilpenicilina, tetraciclina, cloranfenicol, vancomicina y linezolid.

15 Se puede usar un agente anti-inflamatorio en una composición que comprende un compuesto morfolino reivindicado. La persona experta se dará cuenta de que el uso de un agente anti-inflamatorio es especialmente útil en el tratamiento del acné inflamatorio. Los anti-inflamatorios esteroideos tales como cortisona, o los anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDS), tales como aspirina e ibuprofeno, que inhiben las isoenzimas de ciclooxigenasa, están dentro del alcance de la invención.

Para evitar dudas, todas las combinaciones de cada uno de los ingredientes de la composición descrita en la presente memoria están dentro del alcance de la invención.

20 Las composiciones para el uso en la presente invención deberían ser adecuadas para la aplicación tópica en la piel, y consisten en el compuesto reivindicado en una crema, pomada o gel farmacéuticamente aceptable. La composición puede ser hidrófila o hidrófoba. La composición puede ser una composición acuosa, aunque se pueden usar otros disolventes adecuados, tales como alcoholes u otros disolventes orgánicos. También se puede usar una combinación de disolventes.

25 Se puede preparar una crema adecuada incorporando el compuesto activo en un vehículo tópico tal como parafina líquida ligera, dispersada en un medio acuoso mediante el uso de tensioactivos. Se puede preparar una pomada mezclando el compuesto activo con un vehículo tópico, tal como un aceite mineral o cera. Se puede preparar un gel mezclando el compuesto activo con un vehículo tópico que comprende un agente gelificante.

Las composiciones administrables de manera tópica también pueden comprender una matriz en la que está dispersado un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención, de forma que el compuesto se mantiene en contacto con la piel para administrar los compuestos de manera transdérmica.

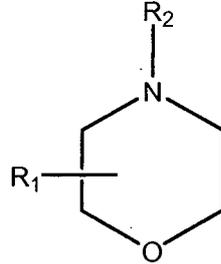
30 El compuesto morfolino reivindicado se debería incluir en la composición a un nivel en el que sea eficaz, lo cual se puede determinar basándose en la gravedad de la afección. El compuesto de la invención puede estar presente en cualquier concentración adecuada. En general, el compuesto está presente en una concentración del 0,01% (p/v) al 20% (p/v), p.ej. 15% (p/v), preferiblemente del 0,01 % (p/v) al 10% (p/v), preferiblemente del 0,1% (p/v) al 5% (p/v) y lo más preferiblemente del 1% (p/v) al 3% (p/v), p.ej. 2% (p/v). En general, será adecuado un nivel más elevado de compuesto morfolino para el uso en el tratamiento médico del acné que para el uso cosmético para mejorar el aspecto de la piel. Una persona experta en la técnica puede seleccionar fácilmente un nivel adecuado.

35 Cuando se incluye un antimicrobiano, retinoide tópico, antibiótico, agente anti-inflamatorio y/u otro componente adicional en la composición, estos se incluyen también a un nivel eficaz que una persona experta en la técnica puede determinar fácilmente.

40

**REIVINDICACIONES**

1. El uso de una composición que comprende un compuesto morfolino que tiene la fórmula general



- 5 en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 ó 3 del anillo morfolino, y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo excepto en la posición alfa, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente anti-inflamatorio en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del acné.
2. El uso de un compuesto morfolino según la reivindicación 1, en el que la suma de los átomos de carbono de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es al menos 10, preferiblemente entre 10 y 20.
- 10 3. El uso de un compuesto morfolino según la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sub>2</sub> termina con el grupo hidroxilo.
4. El uso de un compuesto morfolino según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto morfolino es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxietil) morfolino.
5. El uso de un compuesto morfolino según cualquier reivindicación precedente, en el que la composición comprende además un agente antimicrobiano.
- 15 6. El uso de un compuesto morfolino según la reivindicación 5, en el que el agente antimicrobiano es un antibiótico, preferiblemente un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en clindamicina, eritromicina, bencilpenicilina, tetraciclina, cloranfenicol, vancomicina y linezolid.
7. Una composición que comprende un compuesto morfolino como se definió en la reivindicación 1 y un agente anti-inflamatorio para el uso en el tratamiento del acné.
- 20 8. Una composición para el uso según la reivindicación 7, en la que el compuesto morfolino es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 2 - 4.
9. Una composición para el uso según la reivindicación 7 ó 8, que comprende además un agente antimicrobiano.
10. Una composición para el uso según la reivindicación 9, en la que el agente antimicrobiano es como se definió en la reivindicación 6.