

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 566**

51 Int. Cl.:

A61K 31/21 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2008 E 08726182 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2120917**

54 Título: **Procedimiento para aliviar los efectos secundarios de la terapia con ácido retinoico y/o mejorar la eficacia sin interferir en la eficacia**

30 Prioridad:

28.02.2007 US 903937 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH
FOUNDATION (50.0%)
207 Administration Building
Lexington KY 40506-0032, US y
ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF
THE UNIVERSITY OF ARIZONA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JACOBSON, ELAINE L.;
JACOBSON, MYRON K.;
COYLE, RUSSELL;
KIM, HYUNTAE y
COYLE, DONNA L.**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 458 566 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

Procedimiento para aliviar los efectos secundarios de la terapia con ácido retinoico y/o mejorar la eficacia sin interferir en la eficacia

5

Campo de la invención

[0001] La invención se refiere al uso de ésteres de alquilo de ácido nicotínico para aliviar los efectos secundarios resultantes de la terapia con ácido retinoico y/o mejorar la eficacia sin interferir con la eficacia de la terapia con ácido retinoico, como se especifica en las reivindicaciones. Más particularmente, los ésteres de alquilo de ácido nicotínico, tales como ésteres de alquilo de ácido nicotínico de cadena lineal, nicotinato de miristilo en concreto, alivian los efectos secundarios de la terapia con ácido retinoico como se especifica en las reivindicaciones y, además, rigidez/sequedad, picor, ardor y hormigueo, como se trata más adelante. También se divulga la mejora de la diferenciación de las células de la piel incrementando la expresión de la caspasa 14 y la filagrina.

15

Antecedentes de la invención

[0002] Los retinoides, los metabolitos naturales y análogos sintéticos de la vitamina A (retinol), son importantes reguladores de la función cutánea. Fisher, et al., *Faseb J* 1996; 10: 1002-13. El ácido todo-trans-retinoico (ácido de la vitamina A), el principal retinoide de origen natural biológicamente activo, ha sido un foco de investigación para su posible uso en tratamientos tópicos para la piel dañada por la luz durante muchos años. En 1986, se notificó que el ácido retinoico podría producir piel más lisa, menos arrugada y menos pigmentada tras unos meses de tratamiento. Kligman et al., *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 836-59.

20

[0003] La exposición a largo plazo de la piel a la luz solar conduce a una serie de cambios progresivos, que varían desde la pérdida de textura y tono de la piel al adelgazamiento de la epidermis y el estrato córneo (Gilchrest, *Br J Dermatol* 1996; 135: 867-75), aplanamiento de la unión dermis-epidermis (Benedetto, *Clin Dermatol* 1998; 16: 129-39), generación de áreas de hiperpigmentación (Gilchrest, *supra*), arrugas y acumulación de queratinocitos con una morfología atípica que son probables precursores de la queratosis actínica y cánceres de piel que no son melanoma (Cho, et al., *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 769-74; Lober, et al., *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 881-2). El daño por la luz se produce en los compartimentos tanto epidérmicos como dérmicos, en los que se ha demostrado que los retinoides tienen efectos farmacológicos importantes. Gendimenico, et al., *Skin Pharmacol* 1993; 6 Suppl 1: 24-34; Varani, et al., *J Invest Dermatol* 2000; 114: 480-6; Cho, et al., *supra*. En la epidermis de la piel dañada por la luz la terapia tópica prolongada con retinoide tiene como resultado incrementos dependientes de la dosis del espesor de las capas epidérmica y granular, compactación del estrato córneo, disminución del contenido en melanina y mejora de la atipia epidérmica. Fisher et al., *supra*; Cho, et al., *supra*; Olsen, et al., *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 215-24; Machtinger, et al., *Br J Dermatol* 2004; 151: 1245-52. En los queratinocitos, los retinoides inducen proliferación, probablemente mediada por la activación del factor de crecimiento epidérmico en la hiperplasia epidérmica. Rittie, et al., *J Invest Dermatol* 2006; 126: 732-9.

25

30

35

40

[0004] La expresión de las queratinas K6, K16, y K17 inducida por el ácido retinoico, que habitualmente se expresan en las células epidérmicas hiperproliferativas, indica que los retinoides aumentan la proliferación celular en las capas basal y/o espinosa inferior de la epidermis. Eichner, et al., *Br J Dermatol* 1996; 135: 687-95. Los retinoides pueden aclarar la piel hiperpigmentada, reducir la actividad de tirosinasa en células melanocíticas cultivadas (Hoal, et al., *Cancer Res* 1982; 42: 5191-5; Kang, et al., *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 245-53), inhibir la proliferación y la síntesis de lípidos y alterar la expresión de queratina en sebocitos humanos cultivados. Zouboulis, et al., *J Invest Dermatol* 1991; 96: 792-7. En la dermis, los efectos incluyen incremento de la proliferación de fibroblastos (Varani, et al., *supra*), incremento en la producción de colágeno (Griffiths, et al., *N Engl J Med* 1993; 329: 530-5), y menor degradación de la matriz extracelular (Fisher y Voorhees, *supra*).

45

50

[0005] La degradación del colágeno en la dermis es un factor principal en la formación de las arrugas en la piel. El uso prolongado de ácido retinoico aumenta significativamente el depósito de la matriz de colágeno en las zonas de reparación dérmica y este efecto parece ser responsable de la reducción de las arrugas que acompaña al tratamiento con ácido retinoico de la piel dañada por la luz. (Cho, et al., *supra*; Kang, et al., *supra*).

55

[0006] Mientras que el ácido retinoico proporciona múltiples beneficios a la piel dañada por la luz (Kang, et al., *supra*), con frecuencia se acompaña de una significativa irritación de la piel que limita el cumplimiento de la terapia. Lowe, et al., *J Cosmet Laser Ther* 2004; 6: 79-85. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento con ácido retinoico más notificados son irritación, sequedad, pelado, eritema y sensación de ardor en la piel. Lowe, et al., *supra*. Estos efectos secundarios suelen tener como resultado la interrupción de la terapia.

60

[0007] Por tanto, se necesita un modo de disminuir o eliminar los efectos secundarios asociados con la terapia con ácido retinoico.

[0008] Los mecanismos que conducen a los efectos secundarios de retinoides todavía no se han entendido por completo, pero se sabe que la terapia con ácido retinoico alteran la función de la barrera del estrato córneo,

65

5 evaluado mediante mediciones de TEWL. Tagami, et al., Br J Dermatol 1992; 127: 470-5. La alteración de la barrera se ha atribuido a la hiperplasia epidérmica inducida por retinoides (Varani, et al., Arch Dermatol Res 2003; 295: 255-62) y a la alteración del programa de diferenciación terminal (Fisher, et al., *supra*). El eritema, que refleja la producción de citocinas epidérmicas tales como la IL-1, puede ser el resultado de la proliferación de queratinocitos estimulada por retinoides directamente o como consecuencia de la alteración de la barrera epidérmica. Wood, et al., J Invest Dermatol 1996; 106: 397-403; Blanton, et al., Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 1273-7. La compactación del estrato córneo inducido por retinoides (Olsen, et al., *supra*; Machtinger, et al., *supra*) está probablemente relacionada con la alteración de la barrera, dado que el espesor del estrato córneo es un determinante principal de la función de barrera (Ya-Xian, et al., Arch Dermatol Res 1999; 291: 555-9; de Jongh, et al., Br J Dermatol 2006; 154: 651-7).

15 **[0009]** Se han desarrollado derivados de la niacina para una liberación tópica óptima de ácido nicotínico a la piel (Jacobson, et al., Developing Topical Prodrugs for Skin Cancer Prevention. En: Fundamentals of Cancer Prevention (Alberts DS, Hess, Lisa M., ed). Berlín Heidelberg: Springer-Verlag, 2005: 139-60) y se ha demostrado que potencian la diferenciación epidérmica en la piel dañada por la luz, lo que tiene como resultado un incremento del espesor del estrato córneo y la epidermis, y potenciación de la función de barrera de la piel, evaluado mediante la disminución de las tasas de TEWL. Jacobson, et al., Experimental Dermatology, en prensa. Los derivados de niacina también se describen en las patentes de EE.UU. N° 6.337.065, 6.677.361, 6.750.234 y 6.924.299.

20 **[0010]** Uno de estos derivados de niacina es el nicotinato de miristilo, que se desarrolló para una óptima liberación tópica del ácido nicotínico en la piel. Se ha demostrado que el nicotinato de miristilo potencia la diferenciación epidérmica en la piel dañada por la luz, lo que tiene como resultado un incremento del espesor del estrato córneo y la epidermis, y potenciación de la función de barrera de la piel, evaluado mediante la disminución de las tasas de TEWL. Jacobson, et al., Experimental Dermatology, en prensa.

25 **[0011]** Tashtoush Bassam M et al. "Analysis and stability study of myristil nicotinate in dermatological preparations by high-performance liquid chromatography" en Journal of pharmaceutical and biomedical analysis vol. 43 n. 3, 16 October 2006 en las páginas 893-899, XP005870889, ISSN: 0731-7085 divulgan que el nicotinato de miristilo es un profármaco éster en desarrollo para mitigar la alteración de la barrera de la piel resultante de la terapia con retinoide y/o para mitigar los efectos secundarios de las terapias actuales que alteran la función de barrera.

30 **[0012]** Jacobson M K et al. "Enhancement of human skin barrier integrity by nicotinic acid derivatives" en Journal of investigative dermatology, vol. 122, n. 3 March 2004 (2004-03) página 58A divulgan que el nicotinato de miristilo aumenta de forma espectacular las capas celulares del estrato córneo y que la liberación de ácido nicotínico proporciona beneficios clínicos a las afecciones de la piel que se caracterizan por tener parcialmente comprometida la barrera de la piel.

35 **[0013]** Por tanto, es un objeto de la presente invención tratar los efectos secundarios causados por la terapia con ácido retinoico como se define en las reivindicaciones con ésteres de alquilo del ácido nicotínico. Un aspecto adicional de la divulgación es la mejora de la diferenciación de las células de la piel mediante el uso de estos ésteres de alquilo del ácido nicotínico.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

EJEMPLO 1

45 **[0014]** Se realizó un estudio clínico para investigar el uso de nicotinato de miristilo (NM) antes y a la vez que la terapia con ácido retinoico. El NM es un derivado lipofílico de la niacina que potencia la función de barrera de la piel en sujetos con daños faciales moderados producidos por la luz.

50 **[0015]** Todos los sujetos seleccionados para el estudio fueron mujeres de edades comprendidas entre los 30 y los 60 años, con una puntuación de I a IV en la clasificación de la piel de Fitzpatrick, piel con daños leves o moderados en la piel producidos por la luz definidos por la clasificación modificada de Glogau de I a II y con presencia de discromia en la cara, determinado mediante una exploración visual con lámpara de Wood.

55 **[0016]** Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de 20 sujetos cada uno. Un mes antes del inicio de la terapia con ácido retinoico, uno de los grupos (grupo 3) comenzó a aplicar a toda la cara, por la noche y por la mañana, una formulación que contenía 5% de nicotinato de miristilo. Los grupos 1 y 2 se aplicaron del mismo modo una formulación de placebo en la que el miristato de miristilo sustituía al nicotinato de miristilo. Tras el inicio de la terapia con ácido retinoico (basal), el grupo 1 (placebo/placebo + AR) siguió usando la formulación de placebo como se ha indicado anteriormente, el grupo 2 (placebo/NM +AR) comenzó a usar la formulación de 5% de nicotinato de miristilo y el grupo 3 (NM/NM + AR) siguió usando la formulación de 5% de nicotinato de miristilo. Los tratamientos de los grupos 1 y 2 no forman parte de la invención pero representan la técnica anterior, que es útil para entender la invención como se define en las reivindicaciones. La terapia con ácido retinoico implicó una concentración al 0,025% del fármaco aplicado por la noche, inmediatamente después de la aplicación de las formulaciones que contienen placebo o nicotinato de miristilo. Esta concentración de ácido retinoico se eligió para

este estudio porque los sujetos tenían daños por la luz leves o moderados.

[0017] Se proporcionó a los sujetos limpiadores líquidos suaves y protector solar para usar para la limpieza facial y protección frente a la luz durante todo el estudio. Los sujetos se aplicaron las hidratantes de ensayo asignadas [nicotinato de miristilo (5%) o un placebo que contenía miristato de miristilo en sustitución del nicotinato de miristilo] en la totalidad de la cara dos veces al día después de limpiarla. Durante la fase de uso del estudio, los sujetos se aplicaron la formulación de ácido retinoico (0,025%) en la cara después de la aplicación de la hidratante de ensayo una vez al día por la tarde.

[0018] Se evaluaron los efectos de la formulación de 5% de nicotinato de miristilo sobre los marcadores sustitutos de la función de barrera de la piel, irritación sensorial y eficacia clínica asociada con el uso de ácido retinoico. Se evaluaron muestras de biopsia de piel periorbital para determinar el espesor del estrato córneo y se determinaron las tasas de pérdida de agua transepidérmica (REWL) como medidas complementarias de la función de barrera, la tolerabilidad se evaluó mediante clasificación clínica y la eficacia se evaluó mediante clasificación clínica, autoevaluación del paciente y análisis de las muestras de biopsia para determinar el espesor de la epidermis.

[0019] Normalmente, la terapia con ácido retinoico se acompaña de compactación del estrato córneo y los estudios que relacionan un incremento de la función de barrera con un incremento del espesor del estrato córneo (Ya-Xian, et al., *supra*; de Jongh, et al., *supra*) plantean la posibilidad de que la compactación del estrato córneo sea un factor implicado en la alteración de la barrera asociada con la terapia con ácido retinoico.

[0020] De acuerdo con esto, se evaluó el espesor del estrato córneo las muestras de biopsia periorbital obtenidas de los sujetos del estudio. Un comité de dermatólogos certificados recogió una biopsia por punción de 2 mm del lado derecho o izquierdo de la cara, determinado mediante un diseño aleatorizado de 7 sujetos seleccionados al azar de cada grupo en la situación basal y tras 12 semanas de tratamiento. Las biopsias por punción se fijaron en formalina, se incluyeron en parafina, se cortaron en secciones transversales de 5µm, se montaron en portaobjetos y se tiñeron con hematoxilina-eosina (H y E).

[0021] Se tomaron imágenes histológicas de las secciones transversales teñidas con H y E con un microscopio de estado invertido Olympus usando un aumento de 10 veces mediante un objetivo de 0,45 y una cámara CCD digital Nikon. Se usó un software de análisis de imágenes ImageJ (NIH) para analizar las imágenes y realizar mediciones. Se midieron el espesor epidérmico suprapapilar (medido desde la parte superior de la papila dérmica a la parte superior de la capa granular) y el espesor del estrato córneo (medido desde la parte superior de la capa granular a la parte superior del estrato córneo). Para cada muestra se midieron cinco lugares diferentes y se calculó el promedio.

[0022] En la situación basal, el valor del espesor medio del estrato córneo del grupo de placebo/NM +AR en la situación basal, el valor medio del espesor del estrato córneo del grupo tratado con placebo/NM + AR fue ligeramente mayor que el grupo tratado con placebo/placebo + AR, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. El espesor medio del estrato córneo del grupo tratado con NM/NM + AR, que se había tratado durante un mes con 5% de nicotinato de miristilo fue superior que en los otros dos grupos, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística a $p < 0,05$. No obstante, en estudios previos se ha demostrado que el tratamiento de la piel dañada por la luz con 5% de nicotinato de miristilo durante 3 meses tiene como resultado un incremento del espesor del estrato córneo de más del 50%. Por tanto, el valor medio aproximadamente un 11% superior del grupo tratado con NM/NM + AR en comparación con los valores medios de los otros grupos coincide con el efecto conocido del nicotinato de miristilo.

[0023] Durante las 12 semanas de terapia con ácido retinoico, el grupo tratado con placebo/placebo + AR experimentó una reducción del espesor del estrato córneo de aproximadamente un 24% ($p = 0,006$ frente al basal), mientras que el uso concurrente de nicotinato de miristilo y ácido retinoico no tuvo como resultado una disminución del espesor del estrato córneo. La diferencia en el espesor medio del estrato córneo entre el grupo tratado con placebo/placebo + AR y el grupo tratado con placebo/NM + AR a las 12 semanas de tratamiento fue altamente estadísticamente significativo ($p = 0,005$). La diferencia entre el grupo tratado con NM/NM + AR y el grupo tratado con placebo/placebo + AR a las 12 semanas de tratamiento fue altamente estadísticamente significativo ($p = 0,003$). Estos resultados muestran el uso concurrente o previo y concurrente de nicotinato de miristilo mitiga la compactación del estrato córneo asociada con la terapia con ácido retinoico.

[0024] La determinación de las tasas de TEWL proporciona una evaluación no invasiva de la función relativa de barrera de la piel. Por tanto, se realizaron mediciones de TEWL de las caras de los sujetos del estudio y se usaron como marcadores complementarios de la función de barrera para comparar los grupos tratados con placebo y con nicotinato de miristilo. Para las mediciones de la TEWL, los instrumentos necesitaban un intervalo de humedad y temperatura específico para una función óptima, por tanto era necesario que los sujetos se equilibraran a las condiciones ambientales durante al menos 20 minutos antes de las mediciones. La temperatura se mantuvo entre 19 y 22 °C y la humedad relativa se mantuvo entre 15 y 55%. Se usó un instrumento Dermalab unido a un ordenador para medir la REWL en dos puntos por encima de la superficie de la piel en los carrillos derechos de los sujetos del estudio y se calculó la tasa de pérdida de agua. Cada medición de TEWL se promedió en un periodo de medición de un minuto.

[0025] Las tasas de TEWL aumentaron en el grupo tratado con placebo/placebo + AR durante el periodo de 12 semanas aproximadamente un 45%, un valor que fue altamente estadísticamente significativo ($p < 0,0001$). Las tasas medias de TEWL también aumentaron en los grupos tratados con placebo/NM + AR y NM/NM + AR, aunque los cambios con respecto a la situación basal para estos grupos no fueron estadísticamente significativos. La diferencia entre el grupo tratado con placebo/placebo + AR y el tratado con NM/NM + AR a las 12 semanas ($p = 0,056$) demostró una fuerte tendencia hacia la significación estadística.

[0026] Estos resultados indican que el uso concurrente de nicotinato de miristilo mitiga la alteración de la barrera y que el uso previo frente a concurrente proporciona mayor protección de barrera que el uso concurrente solo.

Clasificación clínica

[0027] Con el fin de evaluar tanto la tolerabilidad como la eficacia de la terapia con ácido retinoico, los sujetos también se clasificaron clínicamente a la derecha o a la izquierda de la cara según los parámetros de eficacia/funcionamiento y los parámetros de irritación/seguridad en la situación basal y las semanas 2, 4, 8 y 12.

[0028] Los parámetros más graves de tolerabilidad, tales como formación de escamas/pelado y el grado de eritema se clasificaron en una escala clínica de 3 puntos las semanas 2, 4, 8 y 12, y se determinaron los valores medios. También se evaluó la frecuencia de los parámetros menos graves de tolerabilidad típicos de la terapia con ácido retinoico (incluyendo rigidez/sequedad, picor, ardor y hormigueo).

[0029] El grado de formación de escamas/pelado fue muy bajo en todos los grupos y el grado de eritema también fue relativamente bajo, lo que indica un grado global de tolerancia alto de la concentración del 0,025% de ácido retinoico y/o el uso regular de una hidratante dos veces al día antes y durante la terapia. No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con placebo y con nicotinato de miristilo en cualquiera de los parámetros, aunque la clasificación del eritema fue consistentemente ligeramente superior en los sujetos tratados con nicotinato de miristilo.

[0030] A pesar de los niveles bajos de formación de escamas/pelado o eritema, en el estudio se observó una frecuencia significativa de efectos secundarios menos graves pero habituales del ácido retinoico. Para estos parámetros de tolerabilidad se observó un patrón consistente, dado que el uso concurrente de nicotinato de miristilo disminuyó la frecuencia de rigidez/sequedad, picor y ardor, y el uso previo y concurrente de nicotinato de miristilo redujo además la frecuencia de cada uno de estos parámetros. Aunque la frecuencia de hormigueo notificada fue bastante baja (2%), la incidencia de este efecto secundario se redujo a cero para el grupo tratado con NM/NM + AR.

[0031] Además de la clasificación clínica, los sujetos del estudio cumplimentaron cuestionarios de autoevaluación que solicitaba información relacionada con la tolerabilidad de la terapia. Estas autoevaluaciones fueron paralelas a la clasificación clínica en todos los casos en los que se evaluó el mismo parámetro. En total, los resultados muestran que el uso de nicotinato de miristilo antes y de forma concurrente con la terapia con ácido retinoico mejoraba la tolerabilidad de la terapia con ácido retinoico.

[0032] La clasificación clínica de los expertos, la autoevaluación del paciente y el análisis de las muestras de biopsia para determinar el espesor epidérmico también se usaron para analizar el efecto del nicotinato de miristilo sobre la eficacia de la terapia con ácido retinoico.

[0033] La clasificación clínica implicó la evaluación de la discromia, las líneas finas, arrugas superficiales, rugosidad táctil y laxitud en la sien como función del tiempo de tratamiento (las semanas 2, 4, 8 y 12). A pesar de algunas diferencias en el grado del daño inicial por la luz entre los grupos, se observaron tasas similares de mejora para los tres grupos de discromia, líneas finas y arrugas superficiales. Esto también se observó para la rugosidad táctil, aunque las puntuaciones para el grupo tratado con NM/NM + AR mostró de forma consistente una mejora mayor desde las semanas 4 a 12. La clasificación de la laxitud en la sien mostró una mejora estadísticamente significativa mayor ($p = 0,02$) a las 12 semanas en el grupo tratado con NM/NM + AR en comparación con el grupo tratado con placebo/placebo + AR y se observó una tendencia a una mayor mejora en el grupo tratado con placebo/NM + AR en comparación con el grupo tratado con placebo/placebo + AR que no alcanzó significación estadística a $p < 0,05$.

[0034] Los sujetos del estudio también cumplimentaron un cuestionario de autoevaluación a la finalización del estudio en relación con su evaluación de la eficacia. Este cuestionario solicitaba a los sujetos del estudio que respondieran a preguntas con una de 5 elecciones (completamente de acuerdo, de acuerdo, ni de acuerdo ni en desacuerdo, en desacuerdo, fuertemente en desacuerdo). En ningún caso los sujetos en los grupos que usaron nicotinato de miristilo puntuaron una eficacia menor que los sujetos del grupo tratado con placebo/placebo + AR y en cuatro de las cinco preguntas, un porcentaje mayor de los sujetos del estudio que usaron nicotinato de miristilo percibieron una eficacia mejorada en comparación con el grupo placebo. Estos resultados indican que el uso previo y concurrente de nicotinato de miristilo con terapia de ácido retinoico no interfería en la eficacia del ácido retinoico y por algunos parámetros tuvieron como resultado una eficacia mejorada.

[0035] Dado que la terapia a largo plazo con retinoide está asociada con un incremento del espesor epidérmico, también se evaluaron los cambios en el espesor epidérmico en cada uno de los grupos durante el periodo de 12 semanas de la terapia con ácido retinoico. Los valores medios para los grupos tratados con placebo/placebo + AR, placebo/NM + AR y NM/NM+AR en la situación basal fueron 37,9, 38,8 y 39,3 [µm], respectivamente. El espesor epidérmico medio del grupo que recibió ácido retinoico y la crema placebo disminuyó en aproximadamente un 5% durante el estudio de 12 semanas. El espesor epidérmico del grupo tratado de forma concurrente con nicotinato de miristilo aumentó en aproximadamente un 3% y el grupo tratado con nicotinato de miristilo antes/de forma concurrente con ácido retinoico aumentó en aproximadamente un 10%. La diferencia entre los grupos tratados con placebo/placebo + AR y NM/NM + AR a las 12 semanas fue estadísticamente significativo ($p= 0,0007$), mientras que la diferencia entre los grupos tratados con placebo/placebo y placebo/NM + AR mostró una tendencia, pero no alcanzó significación estadística a $p < 0,05$. La diferencia entre el grupo tratado con placebo/NM + AR y el grupo tratado con NM/NM + AR a las 12 semanas también alcanzó significación estadística ($p = 0,05$).

[0036] Los resultados de la clasificación clínica, la autoevaluación y las determinaciones del espesor epidérmico indican que la eficacia de la terapia con ácido retinoico no se vio negativamente afectada por el nicotinato de miristilo. Además, los resultados indican que el uso de nicotinato de miristilo antes y de forma concurrente con ácido retinoico aumentó la eficacia de la terapia con ácido retinoico.

EJEMPLO 2

[0037] Se ha demostrado que la caspasa-14 es una proteasa única que controla la maduración de la epidermis. Este control es el resultado del procesamiento proteolítico de la filagrina, una proteína que se ha reconocido que está implicada en las últimas etapas de la diferenciación de las células de la piel. Los productos de la acción de la caspasa-14 sobre la filagrina previenen el daño producido por la luz UV, así como la pérdida de agua. Véase, por ejemplo, Nicotera, et al., *Nature Cell Biology* 9:621-622 (2007); Denecker, et al., *Nature Cell Biology* 9:666-61 '4 (2007).

[0038] Rendl, et al., *J. Investigative Dermatol* 119:1150-1155 (2002) han demostrado que los retinoides regulan por disminución la caspasa 14.

[0039] Las interrelaciones entre la caspasa-14, la filagrina y los retinoides sugirieron que podrían verse afectadas por el nicotinato de miristilo.

[0040] Para investigar esto, se investigaron los niveles de expresión de la caspasa 14 y de la filagrina en los grupos de sujetos a los que se ha hecho referencia anteriormente (es decir, sujetos que han recibido placebo solo durante un mes, después placebo más ácido retinoico, y los que recibieron placebo solo durante un mes y después nicotinato de miristilo y ácido retinoico durante la fase de tratamiento).

[0041] Se encontró un incremento promedio del 5% en la expresión de la caspasa 14 en sujetos que recibieron placebo más ácido retinoico durante 3 meses, mientras que los sujetos que recibieron placebo, ácido retinoico y nicotinato de miristilo durante 3 meses mostraron un incremento del 24% en la expresión de la caspasa 14 con respecto al mismo periodo.

[0042] Con respecto a la expresión de filagrina, los sujetos que recibieron placebo, nicotinato de miristilo y ácido retinoico mostraron un incremento promedio del 13%, mientras que los sujetos no tratados con nicotinato de miristilo no mostraron cambio alguno.

[0043] Estos resultados establecen claramente una relación entre nicotinato de miristilo y los efectos beneficiosos de la interacción de la caspasa 14 y la filagrina sobre la diferenciación de las células de la piel, como se ha tratado en lo que antecede.

[0044] La descripción anterior expone varias características que no forman parte de la invención como se define en las reivindicaciones pero representan una técnica que es útil para entender la invención e incluyen, entre otros, aliviar un efecto secundario de la terapia con ácido retinoico y/o mejorar la eficacia y/o no interferir con la eficacia en un paciente tratado con dicha terapia, administrando una cantidad de un derivado de ácido nicotínico, tal como un éster de ácido nicotínico. Preferentemente, este es un éster de alquilo de ácido nicotínico. Especialmente preferidos son los ésteres de alquilo de ácido nicotínico, en los que el resto éster contiene de 10-18 átomos de carbono.

[0045] El modo por el cual el éster de ácido nicotínico se administra al sujeto puede variar. Se contemplan la administración oral, temporal, intravenosa, intradérmica y otras formas de administración, así como la administración tópica.

[0046] La administración tópica hace referencia a la aplicación de un éster de ácido nicotínico a la superficie externa de la piel o las membranas mucosas (incluyendo las membranas de la superficie de la nariz, los pulmones y la boca), de modo que el éster de ácido nicotínico atraviesa la superficie externa de la piel o la membrana mucosa y entra en los tejidos subyacentes. En la forma preferida, el éster de ácido nicotínico se aplica tópicamente para

liberación dérmica o transdérmica de ácido nicotínico. La liberación transdérmica hace referencia a la difusión de un éster de ácido nicotínico a través de la barrera de la piel, tras lo cual se bioconvierte en ácido nicotínico por la acción de las esterasas de la piel. La absorción a través de la piel intacta se puede potenciar introduciendo el éster de ácido nicotínico en un vehículo oleoso antes de aplicar a la piel (un proceso conocido como inunción). La administración tópica pasiva puede consistir en aplicar el éster de ácido nicotínico directamente en el lugar de tratamiento en combinación con emolientes o potenciadores de la penetración.

[0047] Dicha administración tópica es particularmente preferida y puede realizarse mediante una crema, loción, líquido, aerosol, jabón corporal, colutorio, pasta de dientes, sonda u otra forma de administración tópica. Por ejemplo, en el caso de la aplicación con liberación prolongada, se pueden usar "parches", como el tipo usado en la liberación prolongada de nicotina, apósitos, vendajes etc.

[0048] El éster de ácido nicotínico se administra en una cantidad suficiente para aliviar un efecto secundario de la terapia con ácido retinoico. La dosis usada se puede variar y se variará.

[0049] Otro aspecto de la divulgación es un procedimiento para mejorar la diferenciación de las células de la piel maduras administrando una cantidad de un éster de alquilo de ácido nicotínico, como se ha descrito anteriormente, en una cantidad suficiente para aumentar la expresión de caspasa 14 y filagrina. El incremento de la expresión de estas dos moléculas conduce a un incremento de las interacciones, lo que a su vez produce mejoras en la diferenciación de las células de la piel. Especialmente preferido es el nicotinato de miristilo.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Éster de alquilo de ácido nicotínico para uso en el alivio de un efecto secundario de la terapia con ácido retinoico, que es mitigar la compactación del estrato córneo o incrementar el espesor del estrato córneo en un sujeto que recibe terapia con ácido retinoico, en el que dicho éster de alquilo de ácido nicotínico se administra antes y de forma concurrente con dicha terapia con ácido retinoico.
- 10 **2.** El éster de alquilo de ácido nicotínico para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho éster de alquilo de ácido nicotínico es para administración tópica.
- 3.** El éster de alquilo de ácido nicotínico para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho éster de alquilo de ácido nicotínico es para administración dérmica o transdérmica.
- 15 **4.** El éster de alquilo de ácido nicotínico para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho éster de alquilo de ácido nicotínico contiene una cadena de alquilo no ramificada de 8 a 18 átomos de carbono.
- 5.** El éster de alquilo de ácido nicotínico para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho éster de alquilo de ácido nicotínico es nicotinato de miristilo o nicotinato de palmitoílo.
- 20 **6.** El éster de alquilo de ácido nicotínico para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho éster de alquilo de ácido nicotínico se administra a dicho sujeto durante al menos un mes antes de la administración de dicha terapia con ácido retinoico.
- 7.** El éster de alquilo de ácido nicotínico para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho sujeto es un mamífero.
- 25 **8.** El éster de alquilo de ácido nicotínico para el uso de la reivindicación 7, en el que dicho mamífero es un ser humano.