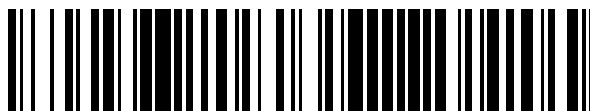


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 677**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2007 E 11188960 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2420240**

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 y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2016

73 Titular/es:

DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES, INC.
(100.0%)
1330 Redwood Way
Petaluma, CA 94954-6542, US

72 Inventor/es:

OSBORNE, DAVID WADE;
DOW, GORDON JAY;
CHAUDHURI, BHASKAR y
CALVARESE, BARRY

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 574 677 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

Campo de la invención

5 La invención pertenece al campo de la terapia con antibióticos, particularmente azitromicina, para combatir enfermedades cutáneas, y en especial el uso de azitromicina en el tratamiento del acné vulgar en el que estén presentes uno o más nódulos de acné. En especial, la invención pertenece al campo del tratamiento de los nódulos de acné, como los que se dan en el acné nodular, y más especialmente, el tratamiento del acné vulgar nodular severo.

Antecedentes de la invención

10 El acné vulgar, llamado con frecuencia simplemente acné, es una enfermedad frecuente que, típica pero no exclusivamente, afecta a los adolescentes. Si no se tratan, la mayoría de los casos de acné persisten durante varios años, remitiendo luego espontáneamente, en general cuando el individuo llega a mediados de la década de los veinte años.

15 La etiología del acné es multifactorial. Se cree que la enfermedad se origina básicamente debido el incremento de la producción de sebo, la hipercornificación del infundíbulo de las glándulas pilosebáceas, la proliferación de la flora microbiana, en especial del *Propionibacterium acnes*, y la ulterior inflamación. El proceso normal de maduración epidérmica, denominado queratinización, incluye el crecimiento y descamación de células que recubren los poros y las glándulas de la piel. En el acné, este proceso está alterado, provocando un exceso de producción de células epiteliales (hiperqueratosis) en el infundíbulo folicular del conducto de las glándulas sebáceas, que bloquea el poro.

20 Las lesiones resultantes pueden dividirse en lesiones inflamatorias y no inflamatorias. Las lesiones no inflamatorias, que se clasifican como comedones abiertos y cerrados, son conocidas comúnmente como puntos negros y puntos blandos, respectivamente. Los casos de acné que presentan exclusivamente lesiones no inflamatorias son denominados en ocasiones acné leve.

25 Las lesiones inflamatorias son resultado de un crecimiento excesivo de las bacterias comunes, *Propionibacterium acnes*, y su interacción con los aceites normales de la piel (sebo), que tiene como resultado la generación de productos secundarios que provocan una reacción inflamatoria. Además de esas lesiones primarias, los pacientes pueden presentar también cicatrices como complicación de las lesiones inflamatorias.

30 Las lesiones inflamatorias del acné pueden dividirse en dos grupos. Los casos de acné menos severos van asociados a pústulas y pápulas, así como también a lesiones no inflamatorias. Las pápulas son bultos inflamados, rojizos y sensibles, sin cabeza, que tienen un diámetro de 2 a 5 mm. Las pústulas son pápulas superficiales que contienen material purulento, es decir que tienen una cabeza con un centro blanco o amarillo. Dependiendo del número de pápulas y pústulas presentes, los casos de acné papulopustular se pueden clasificar en una escala que va de acné moderado a severo. Los individuos con casos severos de acné papulopustular pueden presentar también uno o dos nódulos o quistes de acné.

40 Los casos de acné más severos van asociados a nódulos y quistes como lesión predominante. Estos individuos presentan tres o más nódulos, y típicamente tienen también múltiples otras lesiones inflamatorias, tales como pústulas y pápulas, y lesiones no inflamatorias, como comedones. Los quistes y los nódulos son bloqueos de las glándulas sebáceas que han reventado, produciendo inflamación y pus en los tejidos circundantes. Los nódulos son bultos grandes duros, de un diámetro de 5 mm o más, presentes debajo o dentro de la superficie de la piel, que pueden ser dolorosos y durar varios meses. Los quistes son similares a los nódulos pero están llenos de pus. Los casos de acné que presentan acné inflamatorio con quistes y/o nódulos son denominados frecuentemente acné severo. No obstante, dado que no existe una definición aceptada para el término "acné severo", y es frecuente que el acné papular o pustular sea denominado acné severo, se prefiere referirse a los casos de acné con quistes y/o nódulos con el término más específico de acné "nodular".

50 La Food and Drug Administration ha reconocido que el acné nodular es una entidad distinta que debe ser considerada separadamente de otras formas más leves de acné. En la Draft Guidance for Industry - Acne Vulgaris; Developing Drugs for Treatment (Borrador de Guía para la Industria-Acne Vulgaris; Desarrollo de Fármacos para su Tratamiento), publicado en septiembre de 2005 por el U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), se utilizó la Escala IGA para el Acné Vulgar (IGA Scale for Acne Vulgaris) para clasificar la severidad del acné no nodular a efectos de los ensayos clínicos con fármacos tópicos. La Escala IGA para el Acné Vulgar, como se
55 presenta en el Borrador Guía para la Industria, es como se muestra en la Tabla 1.

Grado	Descripción
0	Piel limpia sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias
1	Casi limpia; escasas lesiones no inflamatorias, con solamente una lesión inflamatoria pequeña
2	Severidad leve; superior al Grado 1; algunas lesiones no inflamatorias, con solamente unas pocas lesiones inflamatorias (solo pápulas/pústulas, sin lesiones nodulares)
3	Severidad moderada; superior al Grado 2; hasta muchas lesiones no inflamatorias, y puede haber algunas lesiones inflamatorias, pero solamente una pequeña lesión nodular
4	Severo; superior al Grado 3; hasta muchas lesiones no inflamatorias e inflamatorias, pero solamente unas pocas lesiones nodulares

Tabla 1

5 En la Draft Guidance for Industry, inmediatamente debajo de la Escala IGA, la FDA distingue además entre el acné noduloquístico y otras formas de acné, e indica que, "Se recomienda que en el reclutamiento de pacientes con acné vulgar no se incluya a pacientes con acné noduloquístico." La Draft Guidance for Industry señala también que, como hay necesidad de información específica respecto al tratamiento del acné nodular, los solicitantes deben buscar orientación adicional de la FDA sobre los tratamientos dirigidos al acné nodular/noduloquístico.

10 El acné leve es tratado habitualmente con limpiadores tópicos y peróxido de benzoilo. El acné inflamatorio moderado es tratado frecuentemente con limpiadores y agentes queratolíticos o comedolíticos, como los retinoides (tretinoína, adapaleno o tazaroteno), ácido salicílico o ácidos alfa hidróxidos, frecuentemente en combinación con antibióticos tópicos o sistémicos. Los antibióticos sistémicos, incluyendo tetraciclina, minociclina, doxiciclina, eritromicina y azitromicina, han sido utilizados con éxito para tratar el acné pustular o papular. En mayo de 2006, la Food and Drug Administration autorizó SOLODYN™ (minociclina HCl, Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, AZ) para el tratamiento del acné no nodular de moderado a severo. En la información de prescripción del prospecto de Solodyn™, aprobado por la FDA se señala específicamente que "Solodyn™ está indicado para tratar solamente lesiones inflamatorias de acné vulgar no nodular de moderado a severo." Hasta la fecha, ningún antibiótico ha demostrado ser efectivo, o ha sido autorizado por la FDA, para el tratamiento del acné nodular.

20 En los casos de acné nodular, los dermatólogos prescriben frecuentemente isotretinoína (ACUTANE®, Roche Laboratories, Inc., Nutley, NJ). La isotretinoína ha demostrado ser efectiva en la eliminación de las lesiones del acné nodular. El fármaco actúa reduciendo el tamaño de las glándulas sebáceas de la piel, de forma que se produce mucho menos sebo y disminuye el crecimiento bacteriano.

25 Pero el uso de la isotretinoína presenta graves inconvenientes. La isotretinoína ha demostrado causar defectos congénitos en el feto en desarrollo y, en consecuencia, las mujeres gestantes no deben utilizar isotretinoína. Además, la isotretinoína se ha asociado a depresión e ideación suicida en los usuarios. Debido a los riesgos relacionados con el uso de la isotretinoína, la FDA ha iniciado un programa para autorizar solo a farmacias y profesionales sanitarios registrados la dispensación de isotretinoína, y monitorizar estrechamente las prescripciones y toda reacción adversa que se produzca en pacientes tratados con isotretinoína.

30 Debido a los graves efectos secundarios de la isotretinoína, en la actualidad no hay ninguna terapia segura aprobada para el tratamiento del acné vulgar nodular.

35 Pigatto et al, "Isotretinoin versus Minocycline in Cystic Acne; A Study of Lipid Metabolism" (Isotretinoína versus Minociclina en Acné Quístico; Un Estudio de Metabolismo Lipídico), Dermatologica, 172:154-159 (1986) compararon la eficacia del tratamiento del acné nodular quístico con isotretinoína y con minociclina, un miembro de la familia de los antibióticos tetraciclínicos. Pigatto observó que la isotretinoína era muy eficaz en el tratamiento del acné nodular quístico. Por el contrario, Pigatto observó que, aunque la minociclina era efectiva inicialmente en la reducción del número y tamaño de los nódulos y quistes, el tratamiento con minociclina más allá de 4 semanas no producía una mejora adicional. Además, en ningún momento durante el estudio, el tratamiento con minociclina redujo el número o el tamaño de los quistes hasta un nivel que pudiera ser considerado inferior a severo. Como se muestra en la Figura 1 de Pigatto, el tratamiento con minociclina redujo el número de quistes desde una media de 20 a 10 durante las 10 primeras semanas de

tratamiento, pero la prolongación del tratamiento con minociclina no produjo un descenso adicional del número de quistes en los pacientes.

De forma semejante, el tratamiento inicial de 10 semanas con minociclina redujo el diámetro medio de los quistes de 15 mm a 8 mm, pero con el posterior tratamiento no se produjo ninguna reducción adicional en diámetro. De hecho, tras 20 semanas de tratamiento, el diámetro medio de los quistes había vuelto a aumentar a 10 mm. El estudio de Pigatto confirma que la minociclina no es una terapia efectiva en el tratamiento del acné nodular.

La cuestión de si la minociclina podía constituir un agente terapéutico efectivo para el acné modular, utilizada en combinación con una terapia anti-acné adicional, fue estudiada en Gollnick et al, "Comparison of Combined Azelaic Acid Cream Plus Oral Minocycline with Oral Isotretinoin in Severe Acne" (Comparación de la combinación de crema de ácido azelaico más minociclina oral con isotretinoína oral en el acné severo), Bur. J,Dermatol, 11:538-544 (2001). Gollnick evaluó a pacientes tratados durante seis meses con una combinación de minociclina oral y crema de ácido azelaico aplicada tópicamente, y observó que el tratamiento durante dos meses con esta combinación producía una reducción del 60% en el número de lesiones de acné profundas (quistes y nódulos), y un descenso del 100% al cabo de cuatro meses. Por tanto, la minociclina es una terapia efectiva para el acné nodular, cuando se combina con ácido azelaico aplicado tópicamente.

El modo de acción de la minociclina y otros antibióticos tetraciclínicos en el tratamiento de las lesiones de acné es incierto. Ashley, Publicación de Solicitud de Patente EE UU N° 2004/0147492 revela que los compuestos tetraciclínicos, incluyendo la minociclina y la doxiciclina, son efectivos en el tratamiento del acné si se administran a un individuo en cantidades que básicamente no tengan efecto antibiótico. Los datos de Ashley indican que es algo distinto al efecto antibiótico de esos fármacos lo que produce el positivo efecto anti-acné, si bien no se ha determinado cual es el modo de acción anti-acné de las tetraciclinas. Como no es la actividad antibiótica de esos compuestos lo que proporciona su efecto anti-acné, es evidente que no se puede extrapolar el nivel de efectividad de los antibióticos tetraciclínicos en el tratamiento del acné a antibióticos que no pertenezcan a la familia de los tetraciclínicos.

Azitromicina es el nombre genérico del 9-desoxo-9a-aza-9a- metil-9a-homoeritromicina A, un antibiótico de amplio espectro derivado de la eritromicina A. Fue descubierto independientemente por Bright, Patente EE UU N° 4 474 768, y Kobrehel, Patente EE UU N° 4 517 359, donde se le daba el nombre de N- metil-II-aza-10-desoxo-10-dihidroeritromicina A. Bright y Kobrehel presentaban la azitromicina como una forma higroscópica. Allen, Patente EE UU N° 6 268 489, da a conocer una forma dihidrato no higroscópica de la azitromicina. Tanto la forma monohidrato como la dihidrato son efectivas en el tratamiento de la infecciones bacterianas, cuando se administran sistémicamente.

En varios artículos científicos se han publicado estudios respecto a la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de las lesiones de acné inflamatorio. Fernandez-Obregon, "Azithromycin for the Treatment of Acne" (Azitromicina en el tratamiento del acné), International Journal of Dermatology,39:45-50 (2000), afirma que la azitromicina, administrada en un régimen de dosis pulsada, es tan efectiva como otros antibióticos comprobados en el tratamiento de lesiones de acné inflamatorio.

Fernandez-Obregon comparó la administración sistémica diaria de doxiciclina, eritromicina, minociclina y tetraciclina, con la administración tres veces a la semana de azitromicina, y observó que el régimen de tratamiento con azitromicina era tan efectivo como los regímenes de tratamiento diario de los otros antibióticos, en el tratamiento de las lesiones del acné inflamatorio, aún cuando azitromicina era administrada con una frecuencia mucho menor que los otros antibióticos.

El tratamiento del acné con azitromicina es preferible al tratamiento con minociclina o doxiciclina, debido a la amplia gama de efectos secundarios nocivos experimentados por los usuarios de minociclina y doxiciclina. El empleo de minociclina ha sido asociado a decoloración cutánea, efectos sobre el sistema nervioso central, tales como mareo y pseudotumor cerebral, y un síndrome tipo lupus. El empleo de doxiciclina ha sido asociado a molestias gastrointestinales, esofagitis erosiva y fotosensibilidad. Minociclina y doxiciclina se asocian también a vaginitis por Candida. Aunque hay algunas dudas sobre si la azitromicina puede causar vaginitis por Candida, no se sabe que azitromicina cause ninguno de los otros efectos secundarios mencionados más arriba asociados a minociclina o doxiciclina. Adicionalmente, minociclina y doxiciclina están incluidas en la Categoría D de Embarazo, que incluye a los fármacos que presentan riesgos significativos, y que solamente deben ser utilizados durante el embarazo cuando las alternativas sean peores. Por el contrario, la azitromicina es un fármaco de la Categoría B de Embarazo, que comprende a aquellos fármacos que son utilizados de forma rutinaria y segura durante la gestación, y que son considerados de uso seguro si existe una necesidad clínica del fármaco.

En el estudio de Fernandez-Obregon se trataron pacientes que presentaban por lo menos 12 lesiones de acné inflamatorio, definidas como pápulas, pústulas o quistes. Los pacientes fueron clasificados en función de la reducción del número de lesiones asociada a cada tratamiento. En el artículo de Fernandez-Obregon no se distinguía entre los diferentes tipos de lesiones inflamatorias, y es posible, o incluso probable, que ninguno de los pacientes tratados tuviera lesiones nodulares o quísticas, o tuviera como máximo una o dos de tales lesiones. También, dado que el acné nodular o cístico es considerado una forma

distinta de acné que requiere una terapia específica, y que el objetivo del estudio de Fernandez-Obregon era comparar la eficacia de la azitromicina con la de otros antibióticos, de los que se sabe que son eficaces en el tratamiento de las lesiones papulares y pustulares, pero no en las lesiones nodulares o quísticas, resulta evidente para un experto en la materia que los pacientes tratados en el estudio Fernandez-Obregon, si bien es posible que presentaran una o dos lesiones quísticas, no hubieran sido incluidos en el estudio de haber presentado un acné nodular diferenciado y más severo.

Un estudio similar fue presentado por A Singhi, MK, et al, "Comparison of Oral Azithromycin Pulse with Daily Doxycycline in the Treatment of Acne Vulgaris," (Comparación del pulso oral de azitromicina con doxiciclina diaria en el tratamiento de acné vulgar), Indian Journal of 25 Dermatology, Venereology, and Leprology, 69(4):274-276 (2003). Singhi comparó azitromicina administrada a la dosis de 500 mg durante tres días consecutivos en un ciclo de 10 días, con doxiciclina diaria en una población de individuos con acné inflamatorio de moderado a severo. A todos los individuos se les administró también tratamiento tópico con eritromicina durante el estudio.

Los pacientes fueron clasificados en cuanto a la severidad del acné antes del inicio de la terapia y al finalizar esta. La severidad del acné fue clasificada contando el número de comedones, pápulas, pústulas, y lesiones 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 pápula, 2 para pústula, 3 para lesión infiltrada y 4 para quiste), y sumando los resultados.

Al igual que Fernandez-Obregon, Singhi no indica que ninguno de los sujetos estudiados presentara acné nodular, y nada sugiere que ningún sujeto tuviera múltiples nódulos de acné. Los resultados de Singhi fueron similares a los de Fernandez-Obregon y confirmaron que azitromicina es una medicación efectiva en el tratamiento del acné vulgar de moderado a severo.

De lo presentado por Fernandez-Obregon y Singhi resulta evidente que en sus estudios no se trató el acné nodular. Como se ha buscado durante largo tiempo una terapia efectiva para el acné nodular que carezca de los efectos secundarios graves de la isotretinoína, si en alguno de esos estudios se hubiera observado una terapia antibiótica efectiva contra el acné nodular o quístico, este resultado hubiera sido proclamado claramente como un avance en la terapia del acné. Inncenzi D et. al, "Moderate acne vulgaris: Efficacy, safety and compliance of a systemic treatment with azithromycin for 12 weeks." (Acné vulgar moderado: Eficacia, seguridad y cumplimiento de un tratamiento sistémico con azitromicina durante 12 semanas), Dermatologica Clinica 200507 IT, 25(3): 12 6-130 (2005), informa sobre el empleo de azitromicina en el tratamiento del acné vulgar moderado. Rafiei R et. al, "Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris" (Azitromicina versus tetraciclina en el tratamiento del acné vulgar), Journal of Dermatological Treatment, 17(4): 217-221 (2006), comenta el empleo de la azitromicina en el tratamiento del acné vulgar en general, y más específicamente en el acné vulgar papulopustular.

Por consiguiente, persiste hasta hoy la necesidad de una terapia efectiva para el acné nodular que carezca de efectos secundarios graves, como los que observan con isotretinoína, y posiblemente con la terapia con la familia de las tetraciclinas.

Descripción de la invención

La invención viene definida por las reivindicaciones.

Los inventores han descubierto inesperadamente que la administración sistémica de azitromicina es efectiva en el tratamiento de los nódulos asociados al acné, como en los pacientes que presentan acné vulgar nodular. Los inventores han descubierto también que la administración sistémica de azitromicina es efectiva en el tratamiento de los síntomas del acné vulgar nodular severo.

Como se emplea aquí, el término "acné" significa acné vulgar.

Como se emplea aquí, 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 penetra dentro de la piel.

Como se emplea aquí, el término "acné (o acné inflamatorio) con presencia de nódulos" se refiere a acné vulgar con uno o más nódulos de acné presentes en la piel.

Como se emplea aquí, el término "acné nodular" o "acné vulgar nodular" se refiere a acné vulgar con presencia de tres o más nódulos de acné en la piel.

Como se emplea aquí, el término "acné nodular severo" o "acné vulgar nodular severo" se refiere a un caso de acné vulgar en el que un individuo con acné vulgar tiene cinco o más nódulos de acné presentes en la piel. Habitualmente, los pacientes con uno o más nódulos de acné tienen manifestaciones adicionales de acné inflamatorio, incluyendo múltiples lesiones papulares o pustulares.

La invención es una composición para ser usada en un método para el tratamiento de los nódulos de acné, como los presentes en el acné vulgar nodular. De acuerdo con la invención reivindicada, a un paciente que presente nódulos de acné, como los del acné vulgar nodular, se le administra sistémicamente azitromicina, a una dosis y durante un tiempo suficientes para reducir el número de nódulos de acné presentes en la piel del paciente, donde la dosis es de 120 mg/día o menos. El resultado es una mejoría en el aspecto y la propia

imagen del paciente, y la reducción o eliminación del significativo dolor y disconfort que van asociados con frecuencia a los nódulos de acné. El paciente puede sufrir acné con presencia de nódulos, o una forma más severa de acné, como el acné vulgar nodular, o incluso acné vulgar nodular severo.

5 La azitromicina administrada puede ser cualquier forma farmacéuticamente aceptable de azitromicina que sea efectiva en el tratamiento de las infecciones bacterianas o el acné. Entre las formas preferidas de azitromicina se incluyen las formas monohidrato y dihidrato, como se expone en la Patente EE UU N° 4 474 768 ;4 517 359; y 6 268 489.

10 El paciente del método es típicamente un humano, pero puede ser también un paciente veterinario, como un perro o un gato. Los pacientes humanos de la invención pueden ser masculinos o femeninos, y de cualquier raza y edad. Típicamente, el paciente humano de la invención tiene de 12 a 25 años, aunque individuos más jóvenes de 12 años, y mayores de 25 son también adecuados para el método de la invención.

15 De acuerdo con la invención, la administración de azitromicina puede hacerse por cualquier vía por la que la azitromicina puede administrarse sistémicamente. Entre los ejemplos de vías de administración según la invención, se incluyen las vías parenterales, tales como por inyección intramuscular o subcutánea, y las vías orales, como la ingestión de comprimidos, cápsulas, líquidos o polvos que contengan azitromicina.

20 Se han utilizado muchos regímenes distintos en la administración de azitromicina para el tratamiento del acné vulgar y las enfermedades bacterianas. Se considera que cualquiera de tales regímenes puede ser utilizado con éxito en relación con el método de la presente invención. La cantidad de azitromicina administrada según la invención es de 120 mg/día o menos, que es efectiva en la reducción del número de nódulos en un individuo que presente acné vulgar nodular o acné vulgar nodular severo.

25 Por tanto, azitromicina puede ser administrada en un régimen de dosificación pulsada. Por ejemplo, se puede administrar azitromicina a la dosis de 250 mg durante 3 o 4 días, seguido de un periodo sin administración de azitromicina durante de 3 a 7 días, y luego ciclos repetidos de administración durante 3 o 4 días, y de 3 a 7 días sin administración. Si se desea, se puede administrar una dosis de carga de azitromicina, como de 500 mg, antes del inicio de los 250 mg diarios de azitromicina. Un régimen alternativo de dosis pulsada está constituido por ciclos repetidos de una semana de administración diaria de 250 mg de azitromicina, seguido de una semana sin administración de azitromicina.

30 Una forma preferida de administración de azitromicina, según el método de la invención, es la dosis diaria, es decir, dosificación no pulsada de azitromicina. En este método de administración, se administra diariamente una dosis de azitromicina hasta que remiten o se eliminan los síntomas de acné nodular. La dosis de azitromicina administrada diariamente es de 120 mg/día o menos, que resulta efectiva en el tratamiento de los nódulos de acné. En los Ejemplos que siguen se presentan ejemplos de dosis diarias de azitromicina.

35 Con independencia del régimen de dosificación utilizado, la administración de azitromicina puede continuar durante un periodo de tiempo suficiente para reducir o eliminar los signos y síntomas del acné vulgar nodular, como es una reducción en el número de nódulos. De preferencia, una reducción del 66% o más en el número de nódulos tras el tratamiento de acuerdo con la invención, comparado con el número existente al inicio de la terapia. Más preferiblemente, la reducción sería del 75% o más. Lo más preferible es que la reducción sea del 80% o más. En la más preferible realización, no quedan nódulos tras el tratamiento. Aunque se puede obtener una mejoría en el acné nodular tras solamente una o dos semanas de tratamiento, la duración típica de la terapia según la invención es de un mes o más, y con frecuencia de 2, 3 o más meses.

40 Si se desea, la azitromicina puede ser administrada en combinación con otras medicaciones o terapias, tópicas o sistémicas, como pueden ser las orales, que sean útiles en el tratamiento de los síntomas del acné. Los limpiadores de la piel y los agentes bactericidas, como el peróxido de benzoilo o el ácido azelaico, y los agentes comedolíticos y queratolíticos, como el ácido salicílico, los ácidos alfa hidróxidos, y retinoides tales como la tretinoína, el adapaleno y el tazaroteno, se emplean con frecuencia en el tratamiento del acné. Se pueden aplicar antibióticos tópicos tales como la eritromicina, la clindamicina o la tetraciclina. Es preferible que, de acuerdo con la invención, no se administren antibióticos sistémicos distintos a la azitromicina. La terapia antibiótica sistémica de combinación, aunque no es la preferida, queda dentro del marco de la presente invención. Queda también dentro del marco de la invención el uso de azitromicina como se describe aquí, conjuntamente con isotretinoína oral para el tratamiento del acné nodular severo. Se considera que la administración de azitromicina puede reducir la dosis y la duración del tratamiento con isotretinoína requerido, lo que constituye una consideración importante, teniendo en cuenta la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios de la isotretinoína, o puede incrementar la efectividad clínica global del régimen de isotretinoína.

55 La invención viene ilustrada además por los siguientes ejemplos no limitantes. En los ejemplos, los pacientes incluidos en el estudio fueron sujetos masculinos o femeninos de cualquier raza, de 16 años de edad o mayores, que presentaban 20-60 lesiones inflamatorias (pápulas o pústulas), de 20 a 150 lesiones no inflamatorias (comedones o puntos blancos), y de 3 a 10 nódulos.

Ejemplo de Referencia 1

60 Pacientes con acné vulgar severo, con múltiples nódulos, fueron incluidos en un estudio clínico abierto, en el que se administraba a cada paciente una dosis oral diaria de 250 mg de azitromicina durante los 3 meses de duración del estudio. El número de lesiones fue registrado basalmente antes de la iniciación del tratamiento, y

a 1, 2 y 3 meses tras la iniciación del mismo. De los 18 pacientes que permanecieron en el estudio más de un mes, solo 2 no respondieron favorablemente al tratamiento. Esos 2 pacientes tenían basalmente 9 y 8 nódulos, respectivamente, y 8 y 13 nódulos, respectivamente, dos meses después del inicio de la terapia. De los que respondieron favorablemente, dos pacientes que habían comenzado el estudio con 3 nódulos tenían 2 al final del estudio de tres meses. Los restantes 14 pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento presentaban de media 6, 7 nódulos basalmente (rango 4 a 10 nódulos), y mejoraron hasta no tener nódulos (10 pacientes), o como máximo 1 nódulo (4 pacientes) al final del ciclo de tres meses de tratamiento.

Ejemplo de Referencia 2

Otro grupo de pacientes con acné vulgar severo fue incluido en un estudio clínico abierto, como en el Ejemplo 1, exceptuando que se administró a cada paciente una dosis diaria oral de 250 mg de azitromicina durante una semana, seguido de una semana sin azitromicina, ciclo que se repitió durante los 3 meses de duración del estudio. De los 18 pacientes que siguieron en el estudio durante más de un mes, solo 2 no respondieron favorablemente al tratamiento. Esos 2 pacientes presentaban basalmente 6 y 10 nódulos, respectivamente, y 5 y 8 nódulos, respectivamente, dos meses después de la iniciación de la terapia. Tres pacientes alcanzaron eliminación parcial de los nódulos durante el estudio. Estos pacientes presentaban basalmente 9, 10, y 6 nódulos, respectivamente, y 3, 4 y 2 nódulos, respectivamente, al final del estudio. Los 13 pacientes restantes que respondieron favorablemente al tratamiento presentaban basalmente de media 6,2 nódulos (rango 3 a 10 nódulos) y mejoraron hasta no tener nódulos (10 pacientes), o como máximo 1 nódulo (3 pacientes) al final del ciclo de tres meses de tratamiento.

Ejemplo de Referencia 3

Otro grupo de pacientes con acné vulgar severo fue incluido en un estudio clínico abierto como en el Ejemplo 1, exceptuando que se administraba a cada paciente una dosis oral diaria de 125 mg de azitromicina durante los 3 meses de duración del estudio. De los 20 pacientes que siguieron en el estudio durante más de un mes, solo 2 no respondieron favorablemente al tratamiento. Estos 2 pacientes presentaban basalmente 8 y 3 nódulos, respectivamente, y 10 y 4 nódulos, respectivamente, dos meses después de la iniciación de la terapia. Los 18 pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento presentaban basalmente de media 5,1 nódulos (rango 3 a 8 nódulos) y mejoraron hasta no tener nódulos (13 pacientes) o como máximo 1 nódulo (5 pacientes) al final del ciclo de tres meses de tratamiento.

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

	Ejemplo 1 250 mg/día	Ejemplo 2 250 mg/día semanas alternas	Ejemplo 3 125 mg/día	Total Ejemplos 1 a 3
Número de pacientes	18	18	20	56
Número de buenos respondedores	16	16	18	50
Porcentaje de buenos respondedores	88,9	88,3	90,0	89,3
Número de nódulos	117	115	103	335
Nódulos restantes tras el tratamiento	29	25	19	73
Porcentaje de nódulos eliminados	75,2	78,3	81,6	78,2
Número de nódulos en los buenos respondedores	100	99	92	291

Nódulos en los buenos respondedores después del tratamiento	8	12	5	25
Porcentaje de nódulos eliminados en los buenos respondedores	92,0	87,9	94,6	91,4

Tabla 2

5 Como se muestra en los Ejemplos 1 a 3 y en la Tabla 2, la administración sistémica de azitromicina es altamente eficaz en el tratamiento del acné vulgar nodular, incluyendo el acné vulgar nodular severo. Los datos anteriores muestran que aproximadamente un 90% de los individuos con acné nodular severo, que fueron tratados con azitromicina sistémica, según la invención, respondieron favorablemente a ese tratamiento, y que en los individuos que respondieron favorablemente a ese tratamiento, desapareció más del 90% de los nódulos.

Ejemplo 4

10 En otro estudio, doce sujetos con síntomas de acné nodular fueron divididos en tres grupos, cada uno de los cuales fue tratado con azitromicina diariamente, a dosis inferiores a las utilizadas habitualmente para el tratamiento de infecciones bacterianas. En general, azitromicina es administrada en régimen pulsado, a la dosis de 500 mg durante varios días, seguido de varios días sin administración de azitromicina, o se administra varias veces a la semana a la dosis de 250 mg. Típicamente se administra una dosis de carga de 500 mg al inicio de la terapia con azitromicina.

15 En el presente estudio se administró azitromicina para el tratamiento del acné nodular, a dosis inferiores a las usadas para tratar infecciones bacterianas. Un primer grupo incluyó cinco sujetos, tratados todos diariamente con 40 mg de azitromicina. Un segundo grupo estuvo compuesto por cuatro sujetos, tratados todos diariamente con 80 mg de azitromicina. Un tercer grupo comprendía 3 sujetos, tratados todos diariamente con 120 mg de azitromicina. Todos los tratamientos duraron 6 semanas.

20 Antes de iniciar el protocolo de tratamiento, se contaron los nódulos faciales de cada sujeto. Esas lesiones fueron contadas nuevamente el día 21 del tratamiento y el día 42. Además, se anotó la localización de cada nódulo facial al inicio del tratamiento, y se evaluó el progreso de cada nódulo individual durante el periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio se presentan en las Tablas 3 a 6, y se comentan a continuación.

25

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

Tabla 3

30 La Tabla 3 muestra el número de números de acné faciales en cada uno de los sujetos tratados con la terapia de azitromicina a dosis bajas. Como se muestra, tras el tratamiento con 40, 80, o 120 mg de azitromicina, se registró un marcado descenso en el número de nódulos a los días 21 y 42 de tratamiento. Con el tratamiento de 40 mg diarios de azitromicina, en los cinco sujetos los nódulos faciales disminuyeron un 74% tras 21 días, y un 96% tras 42 días. Con el tratamiento de 80 mg diarios de azitromicina, los nódulos faciales de los cuatro sujetos se redujeron en un 62,5% tras 21 días, y en los dos sujetos evaluados a los 42 días en un 89%. Con

ES 2 574 677 T3

el tratamiento de 120 mg diarios de azitromicina, los nódulos faciales de los tres sujetos disminuyeron un 70% tras 21 días.

La Tabla 4 muestra la respuesta de cada nódulo de acné individual en los sujetos tratados diariamente con 40 mg de azitromicina. Como se muestra en la Tabla 4, todos los nódulos presentes en cada uno de esos sujetos al inicio de la terapia habían desaparecido el día 21 o el día 42 del tratamiento. Todos los nódulos menos uno de los 5 sujetos habían disminuido de tamaño el día 21 de tratamiento, y todos los nódulos individuales habían desaparecido el día 42. Además, solo 1 de esos sujetos desarrolló un nuevo nódulo durante el periodo de tratamiento.

10

Tratamiento	Sujeto	Nº de lesiones	Tamaño de los Nódulos Faciales (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
			5	2	0
	C	1	5	0	0
		2	7	0	0
		3	5	0	0
		4	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	

Tabla 4.

La Tabla 5 muestra la respuesta de cada nódulo de acné individual en los sujetos tratados diariamente con 80 mg de azitromicina. Con la administración diaria de 80 mg de azitromicina, desaparecieron todos los nódulos presentes inicialmente en tres de cuatro sujetos al inicio de la terapia. En el otro sujeto desaparecieron 2 de 8 nódulos a los 21 días, y se observó mejoría en cinco de los seis nódulos restantes a los 21 días, pero no fue examinado a los 42 días. En dos de los cuatro sujetos se observó desarrollo de nódulos adicionales durante el periodo de tratamiento, con 3 pequeños nódulos nuevos en un paciente el día 21, y un nódulo grande nuevo en un paciente el día 42.

20

Tratamiento	Sujeto	Nº de lesiones	Tamaño de los Nódulos Faciales (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

Tabla 5

5 La Tabla 6 muestra la respuesta de cada nódulo de acné individual en los sujetos tratados diariamente con 120 mg de azitromicina. Con la administración diaria de 120 mg de azitromicina, desaparecieron todos los nódulos presentes inicialmente en dos de los tres sujetos al inicio de la terapia. En esos sujetos, la desaparición de los nódulos fue completa a los 21 días de terapia. Solo un sujeto no respondió a la terapia, y todos los nódulos que tenía al inicio del tratamiento siguieron presentes el día 21.

Tratamiento	Sujeto	Nº de lesiones	Tamaño de los Nódulos Faciales (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	

Tabla 6

10 Los resultados de este estudio confirman la inesperada eficacia de azitromicina administrada sistémicamente, en el tratamiento de los nódulos de acné, incluso a niveles de dosis de azitromicina bastante por debajo de los empleados en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

15 El método de la invención constituye un avance significativo en el tratamiento de los nódulos asociados al acné, ya que proporciona una opción terapéutica para el tratamiento de los casos difíciles de acné que elimina la necesidad de utilizar isotretinoína, o reduce la cantidad o la duración de la terapia con isotretinoína que se utilizaría de lo contrario. Además, el tratamiento de los nódulos de acné con azitromicina resulta más efectivo que el tratamiento con antibióticos tetraciclínicos, como la minociclina o la doxiciclina. Por consiguiente, el método de la invención constituye una valiosa alternativa en el tratamiento de los nódulos de acné, lo que resulta especialmente ventajoso teniendo en cuenta la presencia de los efectos secundarios que se producen con la terapia con minociclina y doxiciclina.

Esta invención viene ahora definida por las siguientes cláusulas:

1. Un método para tratar los nódulos del acné vulgar en un individuo, que comprende la administración sistémica de azitromicina al individuo, en una cantidad y durante el tiempo suficientes para reducir el número de nódulos de acné presentes en la piel del individuo.
- 5 2. El método de la cláusula 1, donde el individuo tiene acné inflamatorio, con presencia de uno o más nódulos de acné.
3. El método de la cláusula 1, donde el individuo presenta acné vulgar nodular.
4. El método de la cláusula 1, donde el individuo presenta acné vulgar nodular severo.
- 10 5. El método de la cláusula 1, donde la azitromicina es el único agente administrado sistémicamente al individuo para el tratamiento del acné vulgar.
6. El método de la cláusula 1, donde la administración sistémica de la azitromicina es oral.
7. El método de la cláusula 1, donde la azitromicina es administrada al individuo con un régimen de dosificación que dura un mes o más.
8. El método de la cláusula 1, donde la azitromicina se administra diariamente.
- 15 9. El método de la cláusula 1, donde la azitromicina es administrada en régimen de dosis pulsada.
10. El método de la cláusula 1, donde la dosis media de azitromicina administrada durante el tratamiento es de 250 mg/día o menos.
11. El método de la cláusula 10, donde cada día del ciclo de tratamiento la azitromicina se administra a la dosis de 250 mg o menos.
- 20 12. El método de la cláusula 11, donde cada día del ciclo de tratamiento, la azitromicina se administra a la dosis de 125 mg o menos.
13. El método de la cláusula 12, donde la azitromicina se administra a la dosis de 120 mg al día o menos.
14. El método de la cláusula 13, donde la azitromicina se administra a la dosis de 80 mg al día o menos.
15. El método de la cláusula 14, donde la azitromicina se administra a la dosis de 40 mg al día o menos.
- 25 16. El método de la cláusula 1, donde la azitromicina se administra conjuntamente con una medicación sistémica efectiva en el tratamiento del acné vulgar.
17. El método de la cláusula 16, donde la medicación sistémica es isotretinoína.
18. El método de la cláusula 1, donde la azitromicina se administra en combinación con una o más terapias o medicaciones anti-acné tópicas.
- 30 19. El método de la cláusula 18, donde la medicación anti-acné tópica es un retinoide.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición comprendiendo azitromicina para su uso en un método para el tratamiento del acné vulgar, en el que están presentes uno o más nódulos de acné en la piel de un individuo con signos y síntomas de acné vulgar, comprendiendo la administración sistémica de la composición al individuo, en una cantidad y durante el tiempo suficientes para reducir el número de nódulos de acné vulgar presentes en la piel del individuo, y donde la azitromicina se administra a la dosis de 120 mg al día o menos.
2. La composición a usar en la reivindicación 1, donde la administración sistémica de azitromicina es oral.
3. La composición a usar en la reivindicación 2, donde la azitromicina es en forma de comprimido.
- 10 4. La composición a usar en la reivindicación 2, donde la azitromicina es en forma de cápsula.
5. La composición a usar según la reivindicación 1, donde la azitromicina se administra a la dosis de 80 mg al día o menos, administrándose de preferencia la azitromicina a la dosis de 40 mg al día o menos.
6. La composición a usar según cualquier reivindicación precedente, donde la azitromicina es administrada al individuo según un régimen de dosificación que dura un mes o más.
- 15 7. La composición a usar según cualquier reivindicación precedente, donde la azitromicina se administra diariamente.
8. La composición a usar de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la azitromicina se administra siguiendo un régimen de dosificación pulsada.
- 20 9. La composición a usar de cualquier reivindicación precedente, donde la forma de azitromicina que se administra es azitromicina monohidrato o azitromicina dihidrato.