

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 446**

51 Int. Cl.:

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/EP2014/078931**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14815391 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3082788**

54 Título: **Tratamiento fotodinámico por pulso del acné**

30 Prioridad:

20.12.2013 EP 13306826
28.03.2014 EP 14162516

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2019

73 Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR

72 Inventor/es:

WULF, HANS CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 709 446 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

Tratamiento fotodinámico por pulso del acné

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un tratamiento con terapia fotodinámica por pulso (o TFD por pulso) del acné.

5 Antecedentes de la invención

10 La terapia fotodinámica (TFD), es una técnica para el tratamiento de diversas anomalías o trastornos de la piel u otros órganos epiteliales o mucosa, en particular para el tratamiento del acné. TFD implica la aplicación de agentes fotosensibilizantes (fotoquimioterapéuticos) al área afectada del cuerpo, seguido por exposición a luz fotoactivadora para activar los agentes fotosensibilizantes y convertirlos en forma citotóxica, de ese modo se matan las células afectadas (necrosis, apoptosis).

Se conoce un rango de agentes fotosensibilizantes, que incluyen los psoralenos, las porfirinas (por ejemplo, Photofrin (Marca registrada)), las clorinas y las ftalocianinas. Sin embargo, entre los agentes fotosensibilizantes clínicamente más útiles conocidos en la técnica, están el ácido 5-aminolevulínico y sus derivados, por ejemplo, ésteres tales como ésteres de 5-ALA.

15 El mecanismo de acción de TFD depende de porfirinas intracelulares (incluyendo PpIX) que son, compuestos fluorescentes fotoactivos y, tras la activación por luz en presencia de oxígeno, se forma oxígeno singlete que causa daño a los compartimentos celulares, en particular la mitocondria.

La activación por luz de porfirinas acumuladas conduce a una reacción fotoquímica y de ese modo a fototoxicidad para las células diana expuestas a la luz.

20 Aunque TFD es clínicamente útil en el tratamiento de un amplio rango de enfermedades, una desventaja principal de tal tratamiento es los efectos secundarios concomitantes, particularmente en el sitio de tratamiento. Estos con frecuencia incluyen inflamación tal como eritema, hinchazón, edema, quemadura, picor, exfoliación, hiperpigmentación e irritación e hipersensibilidad prolongada después del tratamiento. Tales efectos secundarios son particularmente indeseables cuando el sitio de tratamiento es la cara, cuero cabelludo o cuello. Esto es
25 frecuentemente el caso cuando el TFD es para el tratamiento de lesiones, por ejemplo con el acné.

La ocurrencia de tales efectos secundarios se reconoce en el documento WO2006/051269 que describe el uso de ésteres de 5-ALA en TFD para el tratamiento del acné. El documento WO2006/051269 describe un estudio en donde una crema que comprende 16 % en peso de metil éster de ALA se aplica a la cara de los sujetos durante 3 horas
30 seguido de exposición de la cara de los sujetos a luz roja no coherente (dosis de luz 37 J/cm²). A continuación, el tratamiento se repitió 2 semanas después. Aunque los resultados confirmaron que TFD con metil éster de ALA es eficaz en el tratamiento del acné, los sujetos también indicaron que el tratamiento causaba dolor e inducía inflamación grave.

El documento WO02/13788 describe un estudio similar sobre el uso de ácido ALA en TFD para el tratamiento del
35 acné. En este caso se aplicó ácido ALA al 20 % a las espaldas de los sujetos durante 3 horas y, a continuación, los sujetos se expusieron a 150 J/cm² de luz de banda ancha. De nuevo los resultados confirmaron que TFD con ALA es eficaz para el tratamiento del acné, pero los sujetos también informaron de una plétora de efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, el documento WO02/13788 informa que con frecuencia se veía eritema, hiperpigmentación y exfoliación después del tratamiento con TFD y expone que en algunos casos incluso se tenía que posponer un tratamiento posterior. Los informes de dolor, quemadura y picor durante y después del tratamiento
40 eran también comunes. El documento WO02/13788 describe el régimen de tratamiento anteriormente descrito como un régimen de "alta dosis, alta energía" y se dice que proporciona una mejora permanente para el acné. El documento WO02/13788 describe además un régimen de "baja dosis, baja energía" que se dice que está diseñado para proporcionar alivio del acné. En este tratamiento se aplica 0,1 a 10 % en peso de ácido ALA, y después de esperar que el ácido ALA penetre en la piel, es seguido por irradiación con una dosis de luz de 1 a 20 J/cm². El
45 documento WO02/13788 sugiere que este régimen se use en tratamientos múltiples ocasionales para aliviar el acné y se repitan cuando sea necesario mantener la disminución del mismo. Aunque se reconoce que el uso de tal régimen puede estar libre de dolor, la implicación en el documento WO02/13788 es que el efecto terapéutico de este régimen de tratamiento es menos que el régimen de alta dosis, alta energía que se describe y se ilustra.

50 Por lo tanto, existe aún una necesidad de métodos TFD alternativos que estén libres de efectos secundarios indeseables (por ejemplo, inflamación) pero los cuales tengan eficacia terapéutica.

La inflamación y/o el eritema es uno de los problemas principales asociados al tratamiento con TFD. En general, se cree que la inflamación es un elemento/prerrequisito necesario en la cura de QA/CCB/EB por TFD pero no es un asunto tan grande para CCB y EB ya que las lesiones son con frecuencia pequeñas y están escondidas por las ropas. Por otro lado el acné está localizado sobre la cara principalmente donde la necesidad de disminuir el tiempo
55 de espera es clave.

Una relación previa, no publicada entre la inflamación y la eficacia de TFD se muestra en la Fig. 1. El documento WO2008/084241 describe el tratamiento del acné vulgar con TFD usando 5-ALA o MAL. El documento WO2008/084241 también está dirigido a la reducción de los efectos secundarios, tales como dolor y eritema, causados por TFD. El documento WO2008/084241 describe que la prevención o la reducción de los efectos secundarios de TFD se pueden obtener (i) reduciendo la concentración de fotosensibilizante; (ii) reduciendo el tiempo de aplicación del fotosensibilizante; (iii) fotoactivando con una fluencia de luz reducida; (iv) fotoactivando con la luz solar. Se prefiere particularmente la combinación de (ii) y (iv). En una realización preferida el fotosensibilizante se administra durante 15 a 45 minutos (por ejemplo, durante 30 minutos) antes de la fotoactivación.

Por lo tanto, existe una necesidad de métodos menos inflamatorios y aún eficaces para tratar el acné. La presente invención aborda esa necesidad.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un fotosensibilizante, para su uso en el tratamiento del acné por terapia fotodinámica (TFD) en un animal, en donde dicha TFD comprende:

- a) someter la piel de dicho animal a un pretratamiento mecánico o químico, en particular un pretratamiento con papel de lija;
- b) aplicar a la piel de dicho animal una composición que comprende dicho fotosensibilizante durante una duración de 27, 28, 29, 30, 31, 32 minutos, preferiblemente de 30 minutos;
- c) retirar el fotosensibilizante; y
- d) fotoactivar dicho fotosensibilizante 2,5 horas después durante una duración de al menos 2 horas con luz natural.

La presente invención se refiere a un tratamiento con TFD del acné, que comprende someter la piel de un sujeto en necesidad del mismo a un pretratamiento tal como uno mecánico (como la dermoabrasión (por ejemplo, con papel de lija) o micropunción (“microneedling” (por ejemplo, con un dermaroller) o uno químico como la exfoliación química (“peeling”). Los inventores sorprendentemente han encontrado que tal pretratamiento mecánico es tan eficaz en tratar cosméticamente o terapéuticamente el acné sin, o con efectos adversos reducidos observados con un pretratamiento implementado con láser fraccionado ablativo. A continuación, la TFD comprende aplicar sobre dicha piel un fotosensibilizante, en particular 5-MAL. En una descripción el fotosensibilizante se aplica durante una duración comprendida entre 4 minutos y 4 horas, en particular entre 15 minutos y 3 horas.

Los presentes inventores sorprendentemente también han encontrado que la aplicación de un fotosensibilizante durante un periodo de tiempo más corto que es clásicamente implementado en una TFD permite la implementación de una TFD tan eficaz como en el caso en donde el fotosensibilizante se usa durante un periodo de tiempo más largo, con efectos secundarios muy reducidos normalmente observados en los protocolos de TFD de la técnica anterior.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un tratamiento con TFD del acné, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo de un fotosensibilizante, en particular 5-MAL, durante una corta duración y, a continuación, retirar el fotosensibilizante de la superficie de la piel. Este protocolo de TFD alternativamente se denomina TFD por pulso en la presente memoria.

Los fotosensibilizantes representativos incluyen preferentemente ácido 5-aminolevulínico (5-ALA, del inglés “5-Aminolevulinic Acid”) y derivados (por ejemplo, un éster) de 5-ALA, más preferentemente metil éster de 5-ALA (o 5-MAL), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En los presente usos y métodos, la fotoactivación se consigue por luz natural o artificial. En una descripción la TFD comprende:

- (a) opcionalmente, preparar el área de piel a tratar con el pretratamiento apropiado, en particular un pretratamiento mecánico tal como un raspado, dermoabrasión o micropunción (o micro perforación),
- (b) administrar a dicho animal una composición que comprende dicho fotosensibilizante, en particular durante una corta duración; y
- (c) fotoactivar dicho fotosensibilizante.

La invención implementa un tratamiento con TFD por pulso, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un fotosensibilizante, en particular 5-MAL, durante una duración corta y, a continuación, retirar el fotosensibilizante de la superficie de la piel. A continuación, la fotoactivación se lleva a cabo como se describe a lo largo de la presente solicitud. El tratamiento con TFD por pulso de la invención asegura alta PPIX intracelular y baja PPIX extracelular. Por tanto, se evitan las cantidades en exceso de la formación de PPIX durante y después del final del tratamiento. En particular, los inventores muestran que el tratamiento con TFD por pulso de la invención muestra menos inflamación con la misma eficacia.

Según una descripción el tiempo de pulso durante el cual el fotosensibilizante se deja sobre la piel está comprendido entre 5 y 120 minutos. Según una descripción adicional el tiempo de pulso durante el cual el fotosensibilizante se deja sobre la piel está comprendido entre 15 y 60 minutos, en particular entre 20 y 40 minutos.

En una descripción adicional el fotosensibilizante se administra durante aproximadamente 30 minutos (por ejemplo, durante 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 minutos, más particularmente durante 30 minutos).

Descripción detallada de la invención

5 La invención está definida por las reivindicaciones. Algunos asuntos que caen fuera del alcance de las reivindicaciones se proporcionan solamente por información.

Por el término "animal" se quiere decir en la presente memoria cualquier ser humano o no humano. Los animales preferidos para el tratamiento de acuerdo con la invención son los seres humanos.

10 En una realización particular, el sujeto es un sujeto humano masculino o femenino. En otra realización particular, el sujeto es del tipo de piel Fitzpatrick I, II, III, IV, V o VI. En una realización adicional, el sujeto es del tipo de piel I, II o III, más particularmente del tipo de piel II o III.

15 El acné vulgar es una enfermedad autolimitada, vista principalmente en adolescentes, que implica los folículos sebáceos. La mayoría de los casos de acné son pleomórficos, que se presentan con una diversidad de lesiones que consisten en comedones, pápulas, pústulas, nódulos y, como séquelas a las lesiones activas, cicatrices picadas o hipertróficas. Aunque clásicamente clasificada como una enfermedad de la glándula sebácea, es realmente un proceso que implica la unidad pilosebácea.

20 El acné es suficientemente común que con frecuencia ha sido calificado fisiológico. Los grados suaves de acné con frecuencia se ven en el nacimiento, probablemente resultante de la estimulación folicular por los andrógenos adrenales y casos suaves pueden continuar en el periodo neonatal. Sin embargo, no es hasta la pubertad que el acné llega a ser un problema común. El acné con frecuencia es una manifestación temprana de la pubertad; en el paciente muy joven las lesiones predominantes son comedones. El mayor número de casos se ve durante el periodo de mitad de la adolescencia a últimos; posteriormente, la incidencia disminuye. Sin embargo, particularmente en mujeres, el acné puede persistir durante los treinta o incluso más tarde.

Aunque la causa básica es desconocida, hay considerable información sobre los diversos factores afectados en su patogénesis. El acné es una enfermedad multifactorial, que se desarrolla en los folículos sebáceos.

25 El cambio principal es una alteración en el patrón de la queratinización dentro del folículo. Normalmente, el material queratinoso en el folículo está ligeramente organizado. Los cambios iniciales en la formación de comedones se observan en la porción más baja del infundíbulo folicular. El material queratinoso llega a ser más denso, los gránulos lamelares son menos numerosos, se incrementan los gránulos de queratohialina, y algunas de las células contienen material amorfo, el cual probablemente es lípido generado durante el proceso de queratinización.

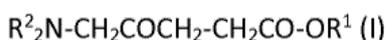
30 Fotosensibilizantes

35 El uso de 5-ALA (ácido 5-amino-4-oxo-pentanoico, de otra manera conocido como ácido 5-aminolevulínico) y derivados de 5-ALA en TFD es bien conocido en la bibliografía científica y de patente (véase, por ejemplo, J.C. Kennedy et al., *J. Clin. Laser Med. Surg.* (1996) 14:289-304, los documentos US-A-5.079.262, US-A-5.211.938, US-A-5.234.940, US-A-5.422.093, US-A-6.034.267, W091/01727, W096/28412, W02005/092838 y W02006/051269. 5-ALA y todos tales derivados de 5-ALA, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuados para los usos y métodos descritos en la presente memoria.

40 Los derivados de 5-ALA útiles de acuerdo con la invención pueden ser cualquier derivado de 5-ALA capaz de formar protoporfirina IX (PpIX) o cualquier otro fotosensibilizante (por ejemplo, un derivado de PpIX) *in vivo*. Generalmente, tales derivados serán un precursor de PpIX o de un derivado de PpIX (por ejemplo, un éster de PpIX) y los cuales, por lo tanto, son capaces de inducir una acumulación de PpIX en el sitio a tratar después de la administración *in vivo*. Los precursores adecuados de PpIX o de derivados de PpIX incluyen los profármacos de 5-ALA que podrían ser capaces de formar 5-ALA *in vivo* como un intermediario en la biosíntesis de PpIX o que se pueden convertir (por ejemplo, enzimáticamente) a porfirinas sin formar 5-ALA como intermediario. Los ésteres de ácido 5-aminolevulínico y derivados N-sustituídos de los mismos son fotosensibilizantes preferidos para su uso en la invención.

45 Particularmente se prefieren aquellos compuestos en los que el grupo 5-amino está no sustituido (es decir, los ésteres de ALA). Tales compuestos en general son conocidos y están descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, los documentos W096/28412, W002/10120 y W02005/092838 para PhotoCure ASA). Los ésteres de ácido 5-aminolevulínico con alcanoles sustituidos y no sustituidos, es decir, alquil ésteres son fotosensibilizantes especialmente preferidos para su uso en la invención. En particular, se prefieren particularmente el 5-MAL y los

50 derivados de 5-MAL. Ejemplos de derivados útiles incluyen aquellos de fórmula general I:



en donde:

R¹ representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo de cadena lineal sustituido o no sustituido); y cada R² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un grupo R¹; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo”, a menos que se indique lo contrario, incluye cualquier grupo de hidrocarburo saturado o insaturado alifático, cíclico, de cadena lineal o ramificado, de cadena larga o corta. Los grupos alquilo insaturados pueden ser mono o poliinsaturados e incluyen tanto grupos alqueno como alquino. A menos que se indique lo contrario, tales grupos pueden contener hasta 40 átomos. Sin embargo, se prefieren los grupos alquilo que contienen hasta 30, preferiblemente hasta 10, particularmente hasta 8, especialmente preferiblemente hasta 6, por ejemplo, hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.
- 10 Los grupos R¹ y R² alquilo sustituidos pueden ser mono o polisustituidos.
- Los sustituyentes adecuados se pueden seleccionar de los grupos hidroxilo, alcoxi, acicloxilo, alcocarbonilo, amino, arilo, nitro, oxo, flúor, -SR₃, NR₃⁺ y -PR₃⁺, y cada grupo alquilo puede ser opcionalmente interrumpido por uno o más grupos -O-, -NR₃⁺, -S- o -PR₃⁺, en los cuales R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆).
- 15 Los grupos R¹ alquilo sustituidos preferidos incluyen aquellos que portan uno o más grupos oxo, preferiblemente grupos alquilo C₄₋₁₂ (por ejemplo, alquilo C₈₋₁₀) de cadena lineal sustituidos por uno, dos o tres (preferiblemente dos o tres) grupos oxo. Ejemplos de tales grupos incluyen los grupos 3,6-dioxa-1-octilo y 3,6,9-trioxa-1-decilo.
- Particularmente preferido para su uso en la invención son aquellos compuestos de la fórmula I en los que al menos un R² representa un grupo de hidrógeno. En compuestos especialmente preferidos cada R² representa un átomo de hidrógeno.
- 20 Los compuestos de fórmula I en los que R¹ representa un grupo alquilo no sustituido (preferiblemente alquilo C₁₋₈, por ejemplo alquilo C₁₋₆) o un grupo alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₂, especialmente alquilo C₁) sustituido por un sustituyente como se definió anteriormente en la presente memoria (por ejemplo, por un grupo arilo tal como fenilo o por un grupo alcoxi tal como metoxi) también son preferidos.
- 25 Los grupos alquilo no sustituidos que se pueden usar en la invención incluyen tanto grupos de hidrocarburo de cadena ramificada como lineal. Se prefieren los compuestos de fórmula I en los que R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal C₄₋₈, preferiblemente uno C₅₋₈, que se ramifica por uno o más grupos C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₂). Ejemplos representativos de grupos alquilo ramificados no sustituidos adecuados incluyen 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 3,3-dimetil-1-butilo. Particularmente se prefiere el 4-metilpentilo.
- 30 Los compuestos de fórmula I en los que R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal C₁₋₁₀ son también preferidos. Ejemplos representativos de grupos alquilo no sustituidos adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y octilo (por ejemplo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-octilo). El hexilo, especialmente n-hexilo, es un grupo particularmente preferido. Particularmente también se prefiere el metilo.
- También son preferidos para su uso en la invención aquellos compuestos de fórmula I en los que R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₂ (preferiblemente un grupo alquilo C₁) opcionalmente sustituido por un grupo arilo.
- 35 Aún más preferido para su uso en la invención son aquellos compuestos de fórmula I en los que R¹ representa un grupo alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₂, especialmente alquilo C₁) sustituido por un grupo arilo (por ejemplo, fenilo). Los grupos R¹ alquilo sustituidos preferidos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, preferiblemente alquilo C₁₋₄, particularmente preferiblemente alquilo C₁ o C₂ (por ejemplo, alquilo C₁) sustituido (preferiblemente terminalmente sustituido) por un grupo arilo opcionalmente sustituido.
- 40 Por un “grupo arilo” se quiere decir un grupo que es aromático. Los grupos arilo preferidos comprenden hasta 20 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo, 10 o 6 átomos de carbono.
- Los grupos arilo que pueden estar presentes en los compuestos de la invención pueden ser heteroaromáticos (por ejemplo, heteroaromáticos de 5 a 7 miembros) pero preferiblemente son no heteroaromáticos. Por “no heteroaromático” se quiere decir un grupo arilo que tiene un sistema aromático que comprende electrones que se originan solamente a partir de átomos de carbono. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo, especialmente fenilo. En compuestos preferidos para su uso en la invención pueden estar presentes uno o dos grupos arilo, preferiblemente uno.
- 45 Los grupos arilo que pueden estar presentes en los compuestos de la invención opcionalmente pueden estar sustituidos por uno o más (por ejemplo, 1 a 5), más preferiblemente uno o dos, grupos (por ejemplo, un grupo). Preferiblemente el grupo arilo está sustituido en la posición meta o para, lo más preferiblemente la posición para. Los grupos sustituyentes adecuados pueden incluir haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi (es decir, grupos -OR en los que R es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆), halo (por ejemplo, yodo, bromo, más especialmente cloro y flúor), nitro y alquilo C₁₋₆ (preferiblemente alquilo C₁₋₄). Los grupos alquilo C₁₋₆ preferidos incluyen metilo, isopropilo y t-butilo, particularmente metilo. Los grupos sustituyentes particularmente preferidos incluyen cloro y nitro.
- 50 Aún más preferiblemente el grupo arilo está no sustituido.
- 55

En un aspecto preferido adicional la invención proporciona el uso de un fotosensibilizante que es un compuesto de fórmula I en donde R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₄ (preferiblemente C₁₋₂, por ejemplo C₁) sustituido por arilo, preferiblemente en donde dicho grupo arilo comprende hasta 20 átomos de carbono (por ejemplo, hasta 12 átomos de carbono, especialmente 6 átomos de carbono) y está en sí mismo opcionalmente sustituido, y cada R² es como se describió anteriormente en la presente memoria.

5 Los compuestos preferidos para su uso en la invención incluyen metil éster de ALA, etil éster de ALA, propil éster de ALA, butil éster de ALA, pentil éster de ALA, hexil éster de ALA, octil éster de ALA, 2-metoxietil éster de ALA, 2-metilpentil éster de ALA, 4-metilpentil éster de ALA, 1-etilbutil éster de ALA, 3,3-dimetil-1-butil éster de ALA, bencil éster de ALA, 4-isopropilbencil éster de ALA, 4-metilbencil éster de ALA, 2-metilbencil éster de ALA, 3-metilbencil éster de ALA, 4-[t-butil]bencil éster de ALA, 4-[trifluorometil]bencil éster de ALA, 4-metoxibencil éster de ALA, 3,4-[dicloro]bencil éster de ALA, 4-clorobencil éster de ALA, 4-fluorobencil éster de ALA, 2-fluorobencil éster de ALA, 3-fluorobencil éster de ALA, 2,3,4,5,6-pentafluorobencil éster de ALA, 3-nitrobencil éster de ALA, 4-nitrobencil éster de ALA, 2-feniletil éster de ALA, 4-fenilbutil éster de ALA, 3-piridinil-metil éster de ALA, 4-difenil-metil éster de ALA y bencil-5-[(1-acetiloxietoxi)-carbonil]amino levulinato.

15 Los compuestos aún más preferidos para su uso en la invención incluyen metil éster de ALA, etil éster de ALA, 2-metoxietil éster de ALA, bencil éster de ALA, 4-isopropilbencil éster de ALA, 4-metilbencil éster de ALA, 2-metilbencil éster de ALA, 3-metilbencil éster de ALA, 4-[t-butil]bencil éster de ALA, 4-[trifluorometil]bencil éster de ALA, 4-metoxibencil éster de ALA, 3,4-[dicloro]bencil éster de ALA, 4-clorobencil éster de ALA, 4-fluorobencil éster de ALA, 2-fluorobencil éster de ALA, 3-fluorobencil éster de ALA, 4-nitrobencil éster de ALA, 2-feniletil éster de ALA, 4-fenilbutil éster de ALA, 3-piridinil-metil éster de ALA, 4-difenil-metil éster de ALA y bencil-5-[(1-acetiloxietoxi)-carbonil]amino levulinato.

20 Los compuestos particularmente preferidos para su uso en la invención incluyen metil éster de ALA, hexil éster de ALA y bencil éster de ALA, especialmente metil éster de ALA.

25 Los compuestos para su uso en la invención se pueden preparar por cualquier procedimiento convencional disponible en la técnica (por ejemplo, como se describe en el documento WO02/10120 para PhotoCure ASA). Por ejemplo, los ésteres de 5-ALA se pueden preparar por reacción de 5-ALA con el alcohol apropiado en presencia de ácido. Alternativamente los compuestos para su uso en la invención pueden estar comercialmente disponibles (por ejemplo, de Photocure ASA, Noruega).

30 Otros fotosensibilizantes que se pueden usar en el campo de la presente invención pueden ser 1,1'-bis-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il) criptocianina, 3-carbetoxipsoraleno, 4,4',6'-trimetilangelicina, 4'-aminometil-4,5',8' trimetilpsoraleno, 4'-hidroximetil-4,5',8'-trimetilpsoraleno, 5-metilangelicina, hexil éster de ácido aminolevulínico, metil éster de ácido aminolevulínico, amotosaleno, angelicina, bacterioclorina, derivado de benzoporfirina, bergapteno, ftalocianina cloroaluminio, etiopurpurina, fimaporfina, texafirina gadolinio, derivado de hematoporfirina, hipocrelina A, hipocrelina B, lemuteporfina, texafirina lutetio, merocianina, metoxsaleno, motexafina, almizcle ambrette, padeliporfina, padoporfina, fotofrina, fotofrina I, fotofrina II, ftalocianina, ftalocianina aluminio, derivado de ftalocianina, ftalocianina zinc, psoraleno, derivado de psoraleno, rostoporfina, talaporfina, temoporfina, tetrakis (3-hidroxifenil) clorina, tetrakis (4-sulfofenilo) porfina, tetrafenilporfirina, derivado de tetrafenilporfirina, tetrasulfoftalocianina, tetrasulfoftalocianina aluminio, tetrasulfoftalocianina cloroaluminio, trimetilpsoraleno, trioxisaleno, derivado de verdin, verteporfina.

Fotoactivación

40 Según la presente invención, la fotoactivación se consigue por una fuente de luz natural. En una realización preferida, la fotoactivación del fotosensibilizante se consigue por luz solar.

Potenciadores de penetraciones o pretratamiento

45 Se han desarrollado potenciadores de penetración de la piel así como pretratamiento de la piel para aumentar la penetración de los fármacos y compuestos químicos para mejorar la biodisponibilidad. Una acción entre otros de estos potenciadores o procedimientos de pretratamiento es disminuir la resistencia de la barrera de la piel. Estos procedimientos que aumentan la penetración se pueden clasificar como pretratamientos mecánicos, físicos y químicos.

La tabla de a continuación es una lista no limitante de tal pretratamiento/potenciadores de penetración que se pueden usar según la invención.

Mecánico	Físico	Químico
Esponja de preparación de la piel (papel de lija) Microdermoabrasión	Láseres ablativos (dióxido de carbono) y no ablativos (dióxido de carbono no ablativo fraccionado, granate de itrio aluminio dopado con erbio (Er:YAG), IPL)	Exfoliaciones químicas superficiales (ácidos alfa-hidróxido, ácido tricloroacético, solución de Jessner)

micropunción		Retinoides (tretinoína, adapaleno, tarazoteno)
Raspado		Ácido azelaico
retirada de cinta adhesiva		Derivados de vitamina D3
estropajo		
emulsión exfoliante (“scrub”)		
Frotamiento por compresa		

Fuentes de luz – Artificiales

5 La electroluminiscencia (EL) es un fenómeno óptico y eléctrico en el que un material emite luz en respuesta al paso de una corriente eléctrica o a un fuerte campo eléctrico. Esto es distinto de la emisión de luz de cuerpo oscuro resultante del calor (incandescencia), de una reacción química (quimioluminiscencia), sonido (sonoluminiscencia), u otra acción mecánica (mecanoluminiscencia).

10 Entre las fuentes de electroluminiscencia, las lámparas LED (diodos emisores de luz) son bien conocidas y preferidas como fuente de luz artificial en la presente invención. Una lámpara LED (bulbo de luz LED) es una lámpara de estado sólido que usa diodos emisores de luz (LED, del inglés “Light-Emitting Diodes”) como fuente de luz. Los LED implicados pueden ser diodos emisores de luz semiconductores convencionales, los LED orgánicos (OLED, del inglés “Organic Light Emitting Diodes”), o dispositivos de diodos emisores de luz de polímero (PLED, del inglés “Polymer Light-Emitting Diodes”).

Las lámparas LED usadas en los ejemplos de a continuación están definidas por algunas características como longitud de onda (en nm), potencia del LED (irradiancia en mW/cm²) energía del LED (en J/cm²). Tales rasgos particulares se proporcionan más adelante.

15 *Fuentes de luz – Naturales*

Este aspecto de la invención incluye la fotoactivación con o bien luz solar natural o cualquier fuente de luz que proporcione luz solar artificial (es decir, el rango entero de UV a IR). El uso de luz solar natural como fuente de luz tiene la ventaja de que el animal a tratar está libre de dejar el entorno clínico en donde normalmente se conduce el tratamiento.

20 *Fuentes de luz – Intensidad*

25 Los métodos para la irradiación de diferentes áreas del cuerpo, por ejemplo, por lámparas o láseres son bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo Van den Bergh, *Chemistry in Britain*, mayo de 1986, p. 430-439). La longitud de onda de la luz usada para irradiación se puede seleccionar para conseguir un efecto fotosensibilizante más efectivo. La luz más eficaz es la luz en el rango de la longitud de onda 300 a 800 nm, generalmente dentro del rango de 400 a 700 nm.

30 La irradiación con una luz artificial se realiza preferiblemente durante 1 a 30 minutos, preferiblemente durante 1 a 15 minutos, más preferiblemente de 5 a 10 minutos, preferiblemente durante 5 minutos, dependiendo de la dosis de luz y la tasa de fluencia. Se puede usar una irradiación única o alternativamente se puede usar una dosis de división de luz en la que la dosis de luz se administra en un número de fracciones, por ejemplo, 1 a 10 minutos entre irradiaciones.

La fotoactivación con luz natural se realiza preferiblemente durante una duración entre 5 minutos y 4 horas, en particular, durante una duración de 2 horas. En una realización particular, se aplica un protector solar al área expuesto al sol que incluye el área de tratamiento en ambos grupos durante la TFD con luz del día natural, para evitar la quemadura solar.

35 *Tratamiento de la piel según la invención*

40 Los compuestos para su uso según la invención implican pretratamiento de la piel. Como el estrato corneo actúa como una barrera que limita la penetración de sustancias a través de la piel, el propósito de un pretratamiento (potenciador) es favorecer la absorción del fotosensibilizante al tejido diana y por tanto una mayor eficacia. Los potenciadores pueden comprender preparación mecánica, física o química de la piel, por ejemplo, microdermoabrasión (particularmente con una esponja de preparación de la piel adaptada, papel de lija), micropunción, retirada de cinta adhesiva, estropajo, exfoliante emulsión (“scrub”), frotamiento por compresa, láseres no ablativos a una liberación de baja energía y procedimientos químicos tales como exfoliaciones químicas superficiales (Retinoides (tretinoína, adapaleno, tarazoteno), ácido azelaico, derivados de vitamina D3). Por ejemplo, el pretratamiento puede comprender un pretratamiento mecánico de la piel. Los tratamientos mecánicos representativos incluyen raspado, dermoabrasión (en particular con un papel de lija adaptado o micropunción (o microperforación) antes de la aplicación del fotosensibilizante. En una realización particular, el pretratamiento incluye

perforación de la piel usando un dispositivo adaptado tal como un dispositivo de microagujas, por ejemplo, un dermaroller.

El hecho de que TFD con fuentes de luz artificiales para el fotorejuvenecimiento pueda ser un procedimiento doloroso y, por tanto, con frecuencia requiera de manejo específico del dolor es un asunto real.

- 5 TFD mediada por la luz del día aparece como el procedimiento ideal que aborda todas las señales de daño actínico epidérmico y dérmico con falta de malestar, falta de dolor durante la terapia, posibilidad de tratar áreas grandes (como se demuestra por varios ensayos que muestran el mismo nivel de eficacia de ambos procedimientos, usando la luz del día o una fuente artificial para aclarar la queratosis actínica con puntuación de dolor significativamente inferior, conduciendo a menor adverso relacionado (Wiegell JEADV 2011).
- 10 El uso de un potenciador, tal como un pretratamiento de la piel como se describió anteriormente, en particular un pretratamiento mecánico, más particularmente el uso de dermoabrasión o micropunción, y más particularmente usando un papel de lija, asociándose a la luz natural podría proporcionar mejores efectos en el tratamiento del acné con menores efectos secundarios.

15 Los métodos y los usos de la invención también se pueden llevar a cabo con o sin oclusión, más preferiblemente con oclusión.

El fotosensibilizante se puede aplicar durante una duración de entre 5 minutos a 4 horas, en particular entre 15 minutos a 3 horas, en particular entre 30 minutos y 2 horas. Según la presente invención, el fotosensibilizante se aplica como una terapia con pulso durante los periodos de tiempo proporcionados anteriormente, durante una duración de aproximadamente 30 minutos. Los inventores en la presente memoria muestran que tal terapia con pulso tiene la ventaja de ser tan eficaz como terapia con mayores exposiciones, pero con menos PPIX producida, previniendo de ese modo los efectos secundarios con PPIX.

20

En una descripción particular el tratamiento comprende:

- 25 (a) opcionalmente, preparar el área de piel a tratar con el pretratamiento apropiado, por ejemplo, un raspado, una dermoabrasión o micropunción (microperforación), en particular una perforación con un dispositivo de micropunción adaptado tal como un dermaroller;
- (b) administrar a dicho animal una composición que comprende dicho fotosensibilizante, en particular durante un corto periodo de tiempo;
- (c) fotoactivar dicho fotosensibilizante; y
- (d) opcionalmente, retirar el fotosensibilizante.

30 En una descripción la terapia fotodinámica (TFD) con luz del día natural sobre un animal comprende:

- (a) opcionalmente, preparar el área de piel a tratar con el pretratamiento apropiado, por ejemplo, un raspado, una dermoabrasión o micropunción (microperforación), en particular una perforación con un dispositivo de micropunción adaptado tal como un dermaroller;
- 35 (b) administrar a dicho animal una composición que comprende dicho fotosensibilizante durante una duración entre 5 min a 240 minutos;
- (c) fotoactivar dicho fotosensibilizante durante una duración entre 1 a 15 minutos con luz artificial o 0,5 horas a 3 horas con luz natural; y
- (d) opcionalmente, retirar el fotosensibilizante.

40 En una descripción el uso de un fotosensibilizante en terapia fotodinámica (TFD) con luz del día natural sobre un animal comprende:

- (a) opcionalmente, preparar el área de piel a tratar con el pretratamiento apropiado, por ejemplo, un raspado, una dermoabrasión o micropunción (microperforación), en particular una perforación con un dispositivo de micropunción adaptado tal como un dermaroller;
- 45 (b) administrar a dicho animal una composición que comprende dicho fotosensibilizante durante una duración entre 15 min a 180 minutos;
- (c) fotoactivar dicho fotosensibilizante durante una duración entre 0,5 horas a 2 horas con luz natural; y
- (d) opcionalmente, retirar el fotosensibilizante.

En una descripción el fotosensibilizante para su uso en terapia fotodinámica (TFD) sobre un animal comprende:

- 50 (a) opcionalmente, preparar el área de piel a tratar con el pretratamiento apropiado, por ejemplo, una dermoabrasión (papel de lija) o micropunción (microperforación), en particular una dermoabrasión con un dispositivo de papel de lija adaptado tal como papel de lija de carburo de silicona;
- (b) administrar a dicho animal una composición que comprende dicho fotosensibilizante durante una duración de 30 minutos; y
- (c) fotoactivar dicho durante una duración de al menos 2 horas con luz natural; y
- 55 (d) opcionalmente, retirar el fotosensibilizante.

Cualquiera de las anteriores descripciones puede comprender una etapa de pretratamiento mecánico de la piel como se describió anteriormente, antes de la etapa de aplicación del fotosensibilizante sobre la piel.

5 También se describe un kit que comprende un dispositivo para implementar un pretratamiento como se proporcionó anteriormente, y una composición que comprende un fotosensibilizante como se describió anteriormente. Este kit es útil para la implementación de los métodos y los usos de la presente invención. En una realización particular, el kit comprende un papel de lija adaptado o un dispositivo de microperforación adaptado tal como un dermaroller y una composición que comprende ALA o ésteres de ALA tales como el metil éster de ALA, hexil éster de ALA y bencil éster de ALA, especialmente metil éster de ALA. Además, el kit puede comprender un protector solar. El kit además puede comprender instrucciones a seguir para implementar los métodos y los usos de la invención.

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra la inflamación frente a la tasa de respuesta (3 meses) de QA sobre la cara.

La Figura 2 es una gráfica que muestra el enrojecimiento incrementado medio el día después de TFD.

La Figura 3 es una gráfica que informa del enrojecimiento visual 1 día después de TFD con diferentes protocolos de tratamiento.

15 La Figura 4 es una gráfica que muestra la escala de dolor después de diferentes tratamientos.

La Figura 5 es una gráfica que muestra la tasa de cura después de diferentes tratamientos.

La Figura 6 es una gráfica que muestra el incremento en el porcentaje de eritema un día después del tratamiento con diferentes protocolos.

La Figura 7 es una gráfica que muestra la escala de eritema después del tratamiento con diferentes protocolos.

20 La Figura 8 es una gráfica que muestra la fotodecoloración media en el tratamiento estándar y un diferente tratamiento con "pulso".

La Figura 9 es una gráfica que muestra la relación inflamación (eritema)/formación de PpIX.

La Figura 10 es una gráfica que muestra los valores de fluorescencia por IMP y el pretratamiento a 405 nm.

La Figura 11 es una gráfica que muestra los valores de fluorescencia por IMP y pretratamiento a 632 nm.

25 La Figura 12 es una gráfica que muestra TEWL (del inglés "Transepidermal Water Loss") detallada por oclusión y pretratamiento.

Ejemplos

Ejemplo1 – Comparación de potenciadores de penetración mecánicos sobre la penetración de la piel de fotosensibilizantes

30 Se ha evaluado el efecto sobre la penetración de la piel del producto de diferentes técnicas de aumento de la penetración mecánica (oclusión, microagujas, láser fraccionado ablativo).

Se han tratado 10 voluntarios sanos según el siguiente protocolo:

- pretratamiento con o bien microagujas (Dermaroller) o láser fraccionado ablativo (reparación por láser de CO₂ fraxel (SOLTA)), o no pretratamiento;
- 35 - aplicación de Metvix;
- 3 horas de incubación con o sin oclusión.
- La penetración se cuantificó durante la incubación usando la medida de la fotofluorescencia de PpIX a 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la aplicación del producto.

40 Tanto el Dermaroller como el láser incrementaron igualmente la penetración de Metvix en la piel superficial y más profunda medida por fotofluorescencia de azul (405 nm) (véase fig. 10) y rojo (632 nm) (véase fig. 11) en comparación con no pretratamiento sin oclusión y no pretratamiento con oclusión.

No se observó diferencia con o con oclusión antes de 3 horas.

45 Además, se encontró que el pretratamiento con láser es más doloroso y más irritante que con Dermaroller, y el pretratamiento con láser tiene más impacto en bajar la función barrera de la piel como se observa midiendo la pérdida de agua transepidérmica. (véase fig. 12)

Por lo tanto, los inventores sorprendentemente han mostrado que el pretratamiento mecánico con un dispositivo tal como el dispositivo de microagujas es tan eficaz como un pretratamiento con láser para incrementar la penetración

de la piel del producto pero con menos sucesos adversos y, por lo tanto, más adaptado al pretratamiento con TFD del acné.

Ejemplo 2 – Cambio del procedimiento de TFD para minimizar la inflamación en TFD

5 Según la teoría ya mencionada sería preferible mantener PPIX y las enzimas celulares fuera del compartimento extracelular, evitando de ese modo la inflamación.

Por lo tanto, el propósito de este proyecto es mantener la formación de PPIX dentro de la mitocondria y evitar que se formen cantidades en exceso de PPIX. Simultáneamente se debería permitir que PPIX se forme durante un tiempo tan largo que la mayoría de las células anormales estarían afectadas.

10 Así el propósito de TFD es matar las células anormales, preferiblemente por apoptosis. La situación ideal sería mantener PPIX dentro de la célula y destruir solamente la mitocondria, inhibiendo de ese modo la formación de ATP necesaria para las funciones celulares. Eso debería dar como resultado la muerte celular por apoptosis.

Una manera posible de conseguir esto sería dar un tratamiento con pulso de 5-MAL corto para conseguir una alta concentración de 5-MAL en las células inicialmente y, a continuación, disminuir el acceso adicional a 5-MAL retirando el 5-MAL de la superficie de la piel.

15 Esto se podría hacer exponiendo solamente la piel a 5-MAL durante un corto tiempo, después de lo cual todo 5-MAL se retira de la superficie de la piel. Si se puede encontrar el “tiempo de pulso” correcto se podría asegurar alto PPIX celular y bajo PPIX extracelular. Por tanto se evitaría la formación de cantidades en exceso de PPIX durante y después del final del tratamiento.

20 El resultado muestra menos inflamación con la misma eficacia y, por tanto, la destrucción de mitocondria parece ser el factor más importante en TFD.

25 Para estimar el “tiempo de pulso” de Metvix preferible se realizó una investigación separada (Método B) sobre 24 voluntarios sanos. El tiempo de pulso era de 20 min, 40 min, 60 min, y los 180 min convencionales, después de lo cual las cantidades en exceso de Metvix se retiraron de la piel. La formación de PPIX después de 3 horas se ve en la Fig. 8, y la relación con la inflamación se ve en la Fig. 9. Se ve que la concentración de PPIX se acelera entre 20 y 40 min. de “exposición de pulso”, y así hemos elegido 30 min como el tiempo de “exposición de pulso” mínimo en la siguiente investigación (Método A) de la eficacia y la inflamación por este cambio de método. Los resultados se ilustran en la Columna 3 en las Figs. 4, 5, 6 y 7. El cambio de procedimiento claramente disminuye la inflamación (eritema), sin afectar a la tasa de cura (Fig. 5). El nivel de dolor no se cambia. La concentración de PPIX claramente es más baja que para la exposición de 3 horas convencional a Metvix (Fig. 8)

30 Métodos

Voluntarios sanos

35 Se incluyeron en el estudio treinta y cuatro voluntarios hombres sanos de ascendencia escandinava (edad media 30 años, intervalo 20 a 51). Se seleccionó un área de tratamiento en el interior de ambos antebrazos del voluntario. Cada área de tratamiento se dividió en cuatro campos de tratamiento menores del tamaño de 2x5 cm con al menos 3 cm entre cada campo usando una plantilla flexible prefabricada. Para imitar las lesiones de la piel todos los campos se retirada de cinta adhesiva 10 veces con vendaje oclusivo antes del tratamiento (Tegaderm™ Roll, 3M, Glostrup, Dinamarca).

Sobre el antebrazo izquierdo se aplicó el vehículo Unguentum M al campo de tratamiento.

40 Sobre el antebrazo derecho se aplicaron cantidades en exceso de 5-MAL 16 % (Metvix®, Photocure, Oslo, Noruega) a todos los cuatro campos de tratamiento. Todos los campos se cubrieron con vendaje oclusivo impermeable a la luz. Después de 20 minutos se retiró el vendaje del primer campo y se limpió suavemente la crema en exceso. El campo se cubrió de nuevo con una pieza fina de gasa y vendaje impermeable a la luz. Después de 20 y 40 min adicionales se siguió el mismo procedimiento con el segundo y el tercer campo. 180 min después de la aplicación de 5-MAL y el vehículo se retiró de todos los cinco campos, y la crema en exceso se limpió suavemente del último campo. Todos los campos se iluminaron con luz roja. La iluminación se realizó con pico de 630 nm de luz LED roja (Aktilite™ 128, Photocure ASA, Oslo, Noruega) usando una dosis de luz total de 37 J/cm² durante 9 min. Durante y después de la iluminación se registró el dolor. Los voluntarios fueron equipados con un diario especial para registrar el dolor en los días después del tratamiento. Se realizaron cuatro visitas de seguimiento el día 1, 2, 3 y 8 después del tratamiento.

50 *Fluorescencia de PPIX*

La fluorescencia de PPIX inducida por 5-MAL se representó no invasivamente usando una cámara de fluorescencia (Medeikonos AB, Gothenburg, Suiza). La cantidad de fluorescencia de PPIX se calculó a partir de las fotografías por

el programa MatLab® (MatLab®, MathWorks, Natic, US). Se midió la cantidad de fluorescencia antes de la retirada de cinta adhesiva y la aplicación de crema (punto inicial) y antes y después de la iluminación.

La fotodecoloración es entonces la diferencia en la fluorescencia de PpIX (UA) calculada a partir de las imágenes de antes y después de la iluminación.

5 *Eritema y pigmentación*

Como indicador de la inflamación se midió el eritema. El eritema se valoró por un evaluador experto y se midió objetivamente.

Las mediciones objetivas del eritema y la pigmentación se realizó usando un metro de reflectancia de piel (Optimize Scientific 558, Chromo-Light, Espergaerde, Dinamarca).

- 10 Se midieron el % de eritema y el % de pigmentación antes del tratamiento, inmediatamente antes de la iluminación, inmediatamente después de la iluminación, y en las cuatro visitas de seguimiento.

Puntuación de dolor

- 15 Los voluntarios anotaron su dolor cada minuto durante la iluminación, y registraron su dolor en el diario cada hora después de la iluminación el día del tratamiento, dos veces por día los próximos tres días y una vez al día en los siguientes cinco días. Puesto que TFD se realizó a diferentes momentos del día el número de evaluaciones diferían de 3 a 11 el primer día. El dolor se valoró usando una escala numérica que oscilaba de 0 a 10, en donde 0 es no dolor y 10 es el peor dolor imaginable. Para hacerlo más fácil para los pacientes para identificar los diferentes campos tratados, se suministró el diario con dibujos enumerados de los campos.

Aleatorización

- 20 El estudio se diseñó como un ensayo aleatorizado abierto. Un asesor estadístico hizo la aleatorización. Puesto que la secuencia de la duración de tratamiento estaba predefinida, la aleatorización solamente estaba determinando cuál de los cuatro campos de tratamiento debería ser el primero.

Estadística

- 25 El tamaño de muestra se calculó sobre las bases de datos de la bibliografía. Fijamos la diferencia relevante clínica mínima a 8,8 % (50 % de lo encontrado antes 17,6 %) y elegimos un poder de 0,80 y un nivel de significancia de 0,05, se deberían incluir 22 voluntarios.

Para identificar las diferencias en la puntuación del dolor, el % de eritema y el % de pigmentación entre los campos de tratamiento usamos la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, puesto que todos los resultados estaban emparejados.

- 30 Para todos los cálculos un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con PASW Statistics 19.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Ejemplo 3 – Evaluación de la eficacia de 5-MAL en TFD con luz del día (LD) en sujetos con acné moderado a grave

1. Objetivos del estudio e hipótesis clínica

Objetivos del estudio:

- 35 El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de 5-MAL crema combinada con TFD con LD en comparación con su vehículo en pacientes con acné vulgar facial moderado a grave usando un diseño de estudio controlado y con ocultación al investigador, aleatorizado.

El objetivo secundario de este estudio es valorar la tolerancia local de la crema CD06809-41.

Hipótesis clínica:

- 40 La hipótesis del estudio es que 5-MAL es más efectivo que su vehículo en acné moderado a grave cuando se combina con TFD con LD. En este estudio, se espera que 5-MAL combinado con TFD con LD reduzca el número total de lesiones inflamatorias, las cuales son síntomas importantes del acné moderado a grave, y también que esté asociado con menos dolor.

2. Diseño del estudio

- 45 Este es un estudio exploratorio, unicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo, con ocultamiento al investigador, intraindividual (comparación de izquierda frente a derecha), que implica aproximadamente 16 sujetos con acné moderado a grave, que encuentra criterios de inclusión/exclusión específicos.

Este estudio consiste en:

- Un periodo de exploración hasta 4 semanas (dentro de 3 a 30 días antes del punto inicial) excepto para mujeres de potencial maternidad para las cuales se requiere un mínimo de 2 semanas entre la visita de exploración y la visita del día 1 (punto inicial);
- 5 - Una sesión de tratamiento con TFD con LD durante la cual cada sujeto recibirá 5-MAL sobre un lado la cara frente a vehículo sobre el otro lado, sobre piel pretratada usando Homecare Dermalroller (profundidad de agujero esperada de aproximadamente 0,2 mm).
- Un periodo de seguimiento de 3 meses (final) y una segunda sesión opcional con TFD con LD durante la cual el lado de la cara tratada por 5-MAL crema recibirá placebo y viceversa.
- 10 - Un periodo de seguimiento de 1 semana.

La segunda sesión de tratamiento no es obligatoria: solamente se realizará sobre sujetos que lo requiera, y según la opinión del investigador.

3. Resultados

- 15 Como se revela en las tablas de más adelante las lesiones de acné (inflamatorias y no inflamatorias) en el área tratada con TFD con LD con Metvix (5-MAL, de otra manera referido como Metvixia) mostró mejores resultados en comparación con el placebo, con una regresión progresiva observada a 3 meses con respecto a las lesiones no inflamatorias. La reducción desde el punto inicial era aproximadamente del 59 % en relación con las lesiones inflamatorias después de un mes de tratamiento y 56 % de las lesiones no inflamatorias a los 3 meses de seguimiento. La reducción de la lesión total era alrededor de 50 %.

Tabla 9_2_4_1_2 Reducción en porcentaje desde el punto inicial en lesión inflamatoria en cada visita de evaluación

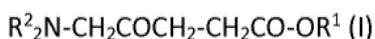
	Metvixia	Placebo	Metvixia-Placebo	p*
Semana 4/ITT	15	15	15	
Media+/-sd	54,1+/-25,4	35,2+/-34,2	18,9+/-36,2	
Media	58,8	35,3	20,3	0,083
(Min,Max)	(-13,3, 76,5)	(-50,0, 90,5)	(-31,7, 114,7)	
Semana 8/ITT	14	14	14	
Media+/-sd	51,8+/-30,1	32,4+/-32,5	19,4+/-32,8	
Media	55,9	37,1	24,6	0,058
(Min,Max)	(-26,7, 88,2)	(-33,3, 81,0)	(-43,3, 80,4)	
Semana 12/ITT	7	7	7	
Media+/-sd	35,3+/-30,9	22,7+/-37,5	12,6+/-47,0	
Media	33,3	28,6	26,5	0,578
(Min,Max)	(-3,3, 76,5)	(-35,7, 69,2)	(-60,9, 51,5)	
*valor p por prueba de rangos con signo de Wilcoxon bilateral				

Tabla 9_2_4_1_6 Reducción en porcentaje desde el punto inicial en lesión no inflamatoria en cada visita de evaluación

	Metvixia	Placebo	Metvixia-Placebo	p*
Semana 4/ITT	15	15	15	
Media+/-sd	37,4+/-27,2	30,1+/-32,0	7,3+/-34,5	
Media	38,5	26,7	13,3	0,561
(Min,Max)	(-25,0, 87,5)	(-40,0, 81,8)	(-45,0, 94,5)	
Semana 8/ITT	14	14	14	
Media+/-sd	34,6+/-35,0	17,9+/-33,1	16,7+/-30,4	
Media	32,1	19,4	19,4	0,078
(Min,Max)	(-45,0, 84,6)	(-60,9, 61,5)	(-35,0, 64,8)	
Semana 12/ITT	7	7	7	
Media+/-sd	39,7+/-37,6	26,4+/-40,8	13,4+/-9,5	
Media	56,3	38,5	11,8	0,031
(Min,Max)	(-18,2, 84,6)	(-30,0, 84,6)	(0,0, 30,0)	
*valor p por prueba de rangos con signo de Wilcoxon bilateral				

REIVINDICACIONES

1. Un fotosensibilizante, para su uso en el tratamiento del acné por terapia fotodinámica (TFD) en un animal, en donde dicha TFD comprende:
- 5 a) someter la piel de dicho animal a un pretratamiento mecánico o químico, en particular un pretratamiento con papel de lija;
- b) aplicar a la piel de dicho animal una composición que comprende dicho fotosensibilizante durante una duración de 27, 28, 29, 30, 31, 32 minutos, preferiblemente de 30 minutos;
- c) retirar el fotosensibilizante; y
- 10 d) fotoactivar dicho fotosensibilizante 2,5 horas después durante una duración de al menos 2 horas con luz natural.
2. El fotosensibilizante para su uso según la reivindicación 1, en donde el tratamiento mecánico es dermoabrasión o micropunción ("microneedling").
3. El fotosensibilizante para su uso según la reivindicación 1, en donde el tratamiento químico es exfoliación química ("peeling").
- 15 4. El fotosensibilizante para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para prevenir o reducir los efectos secundarios asociados con TFD.
5. El fotosensibilizante para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la terapia fotodinámica incluye una fotoactivación conseguida por fuente de luz natural con luz solar.
- 20 6. El fotosensibilizante para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el fotosensibilizante se selecciona del grupo que consiste en ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), el metil éster del mismo (5-MAL), y los compuestos cubiertos por la fórmula general (I):



en donde

- 25 R¹ representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo de cadena lineal sustituido o no sustituido); y cada R² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un grupo R¹; y sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. El fotosensibilizante para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el fotosensibilizante es 5-ALA o metil éster de 5-ALA.
- 30 8. El fotosensibilizante para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la aplicación a la piel de dicho animal de una composición que comprende dicho fotosensibilizante se lleva a cabo con o sin oclusión, más preferiblemente con oclusión.

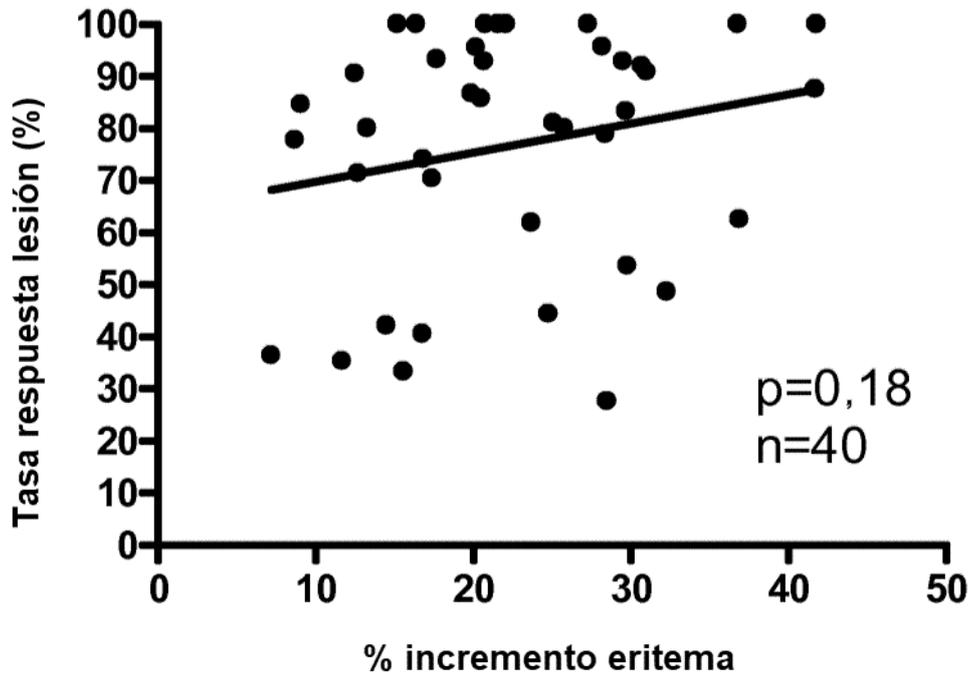


Figura 1

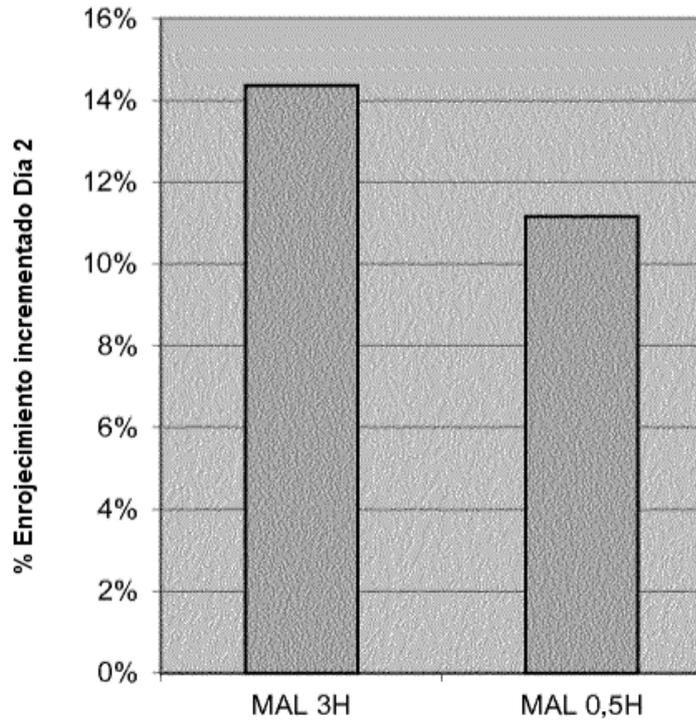


Figura 2

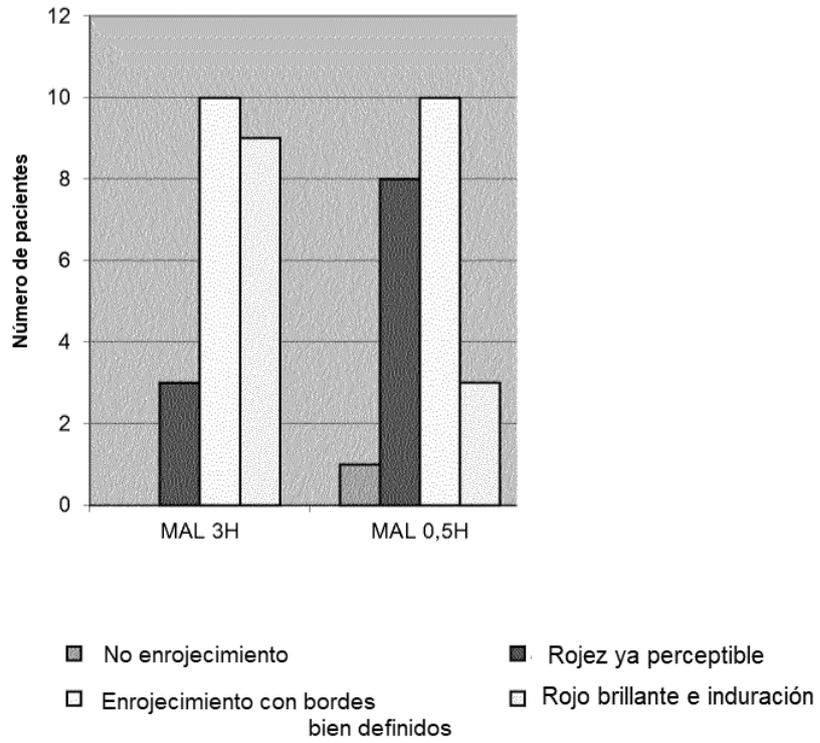


Figura 3

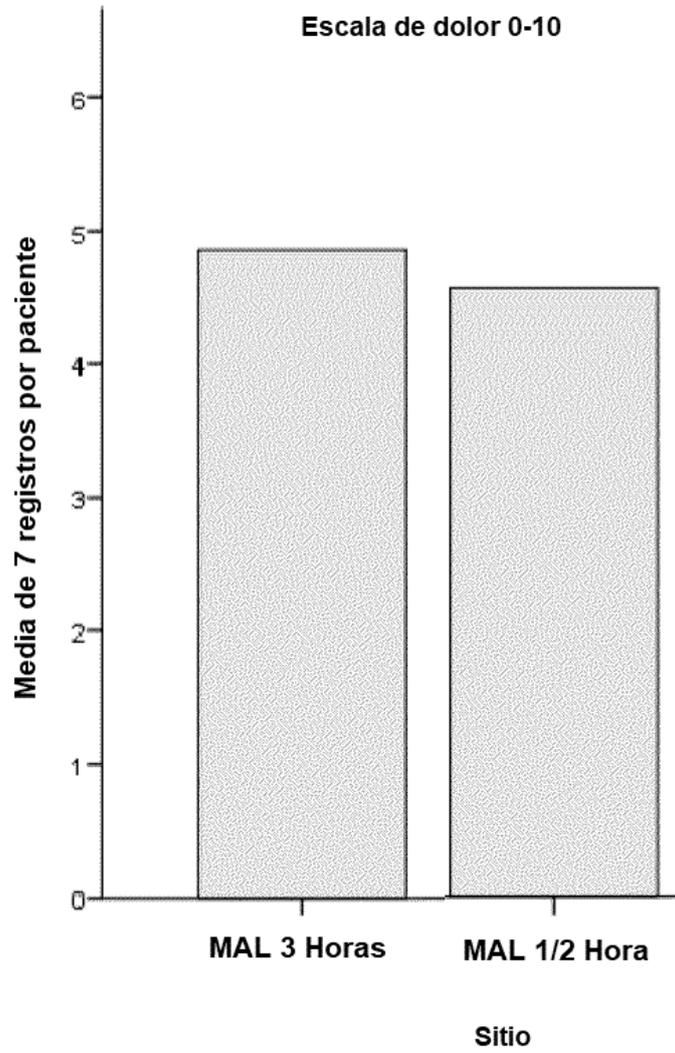


Figura 4

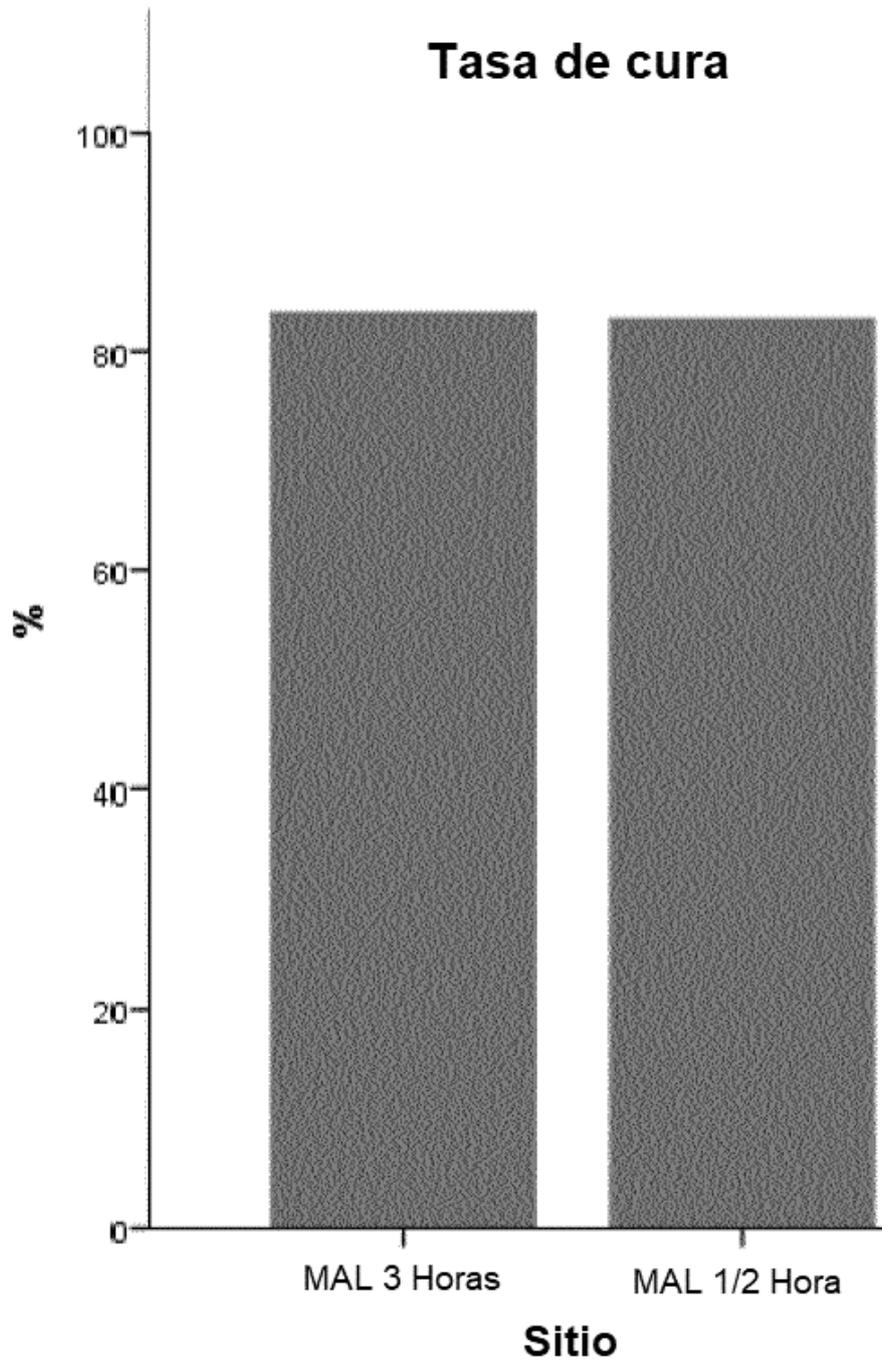


Figura 5

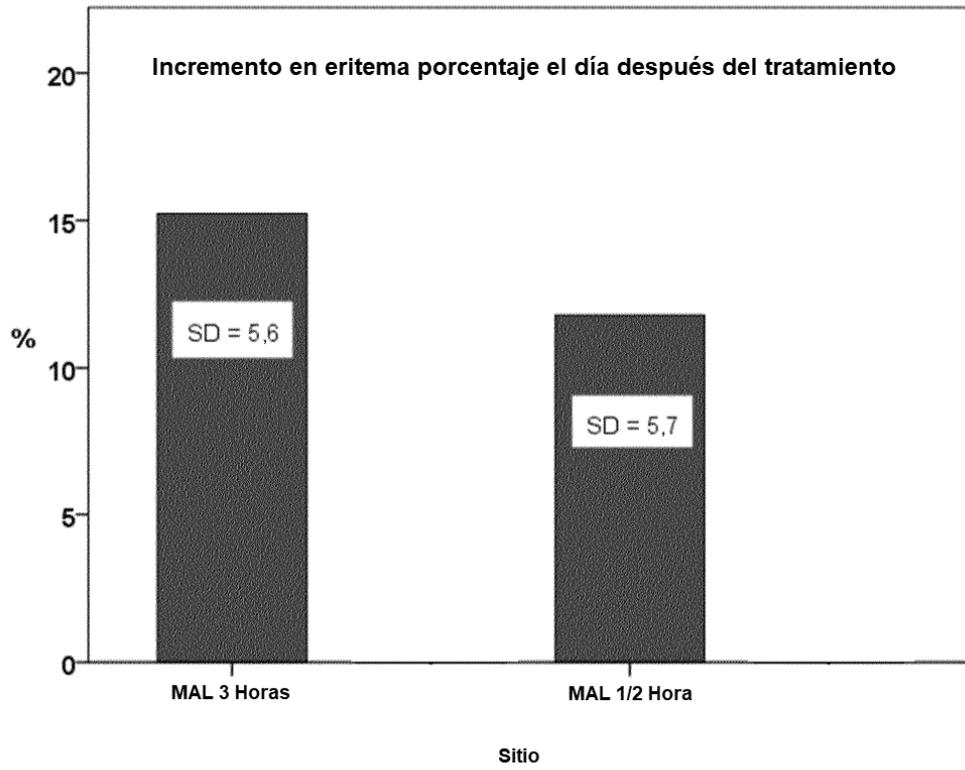


Figura 6

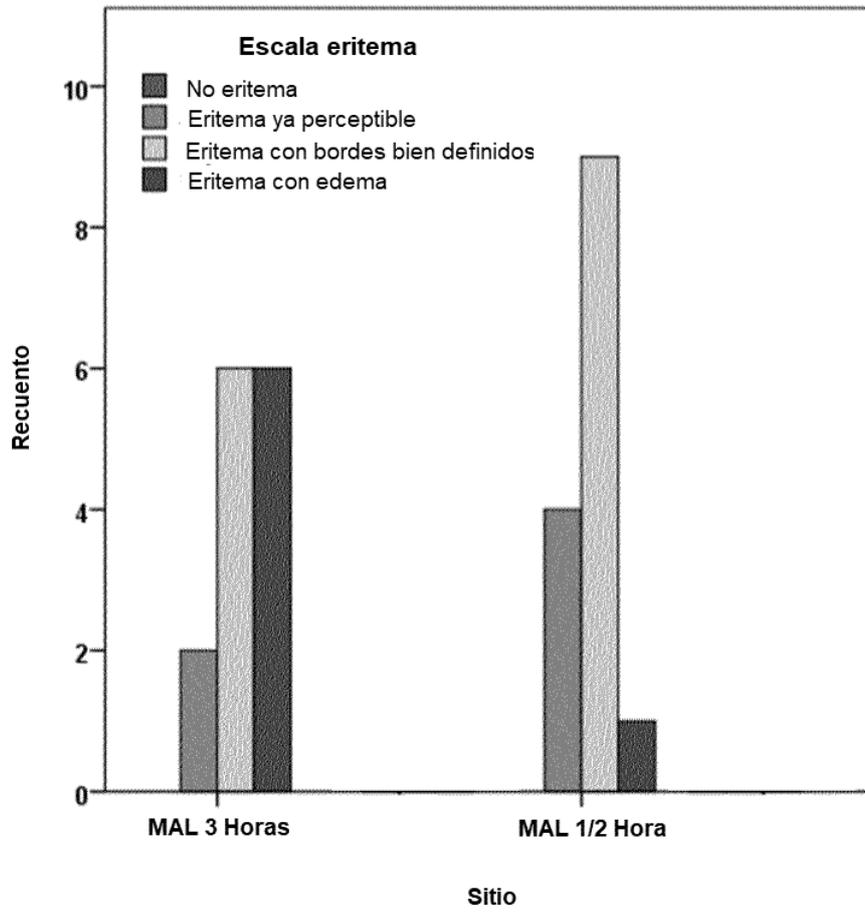


Figura 7

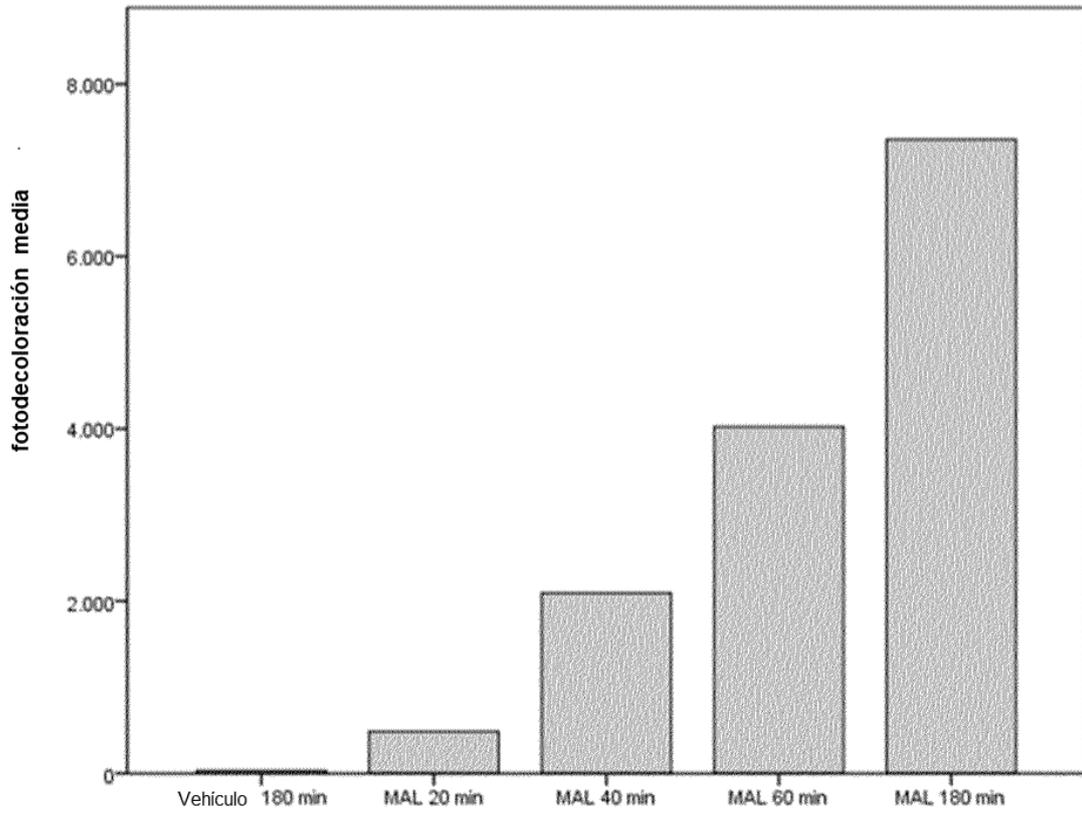


Figura 8

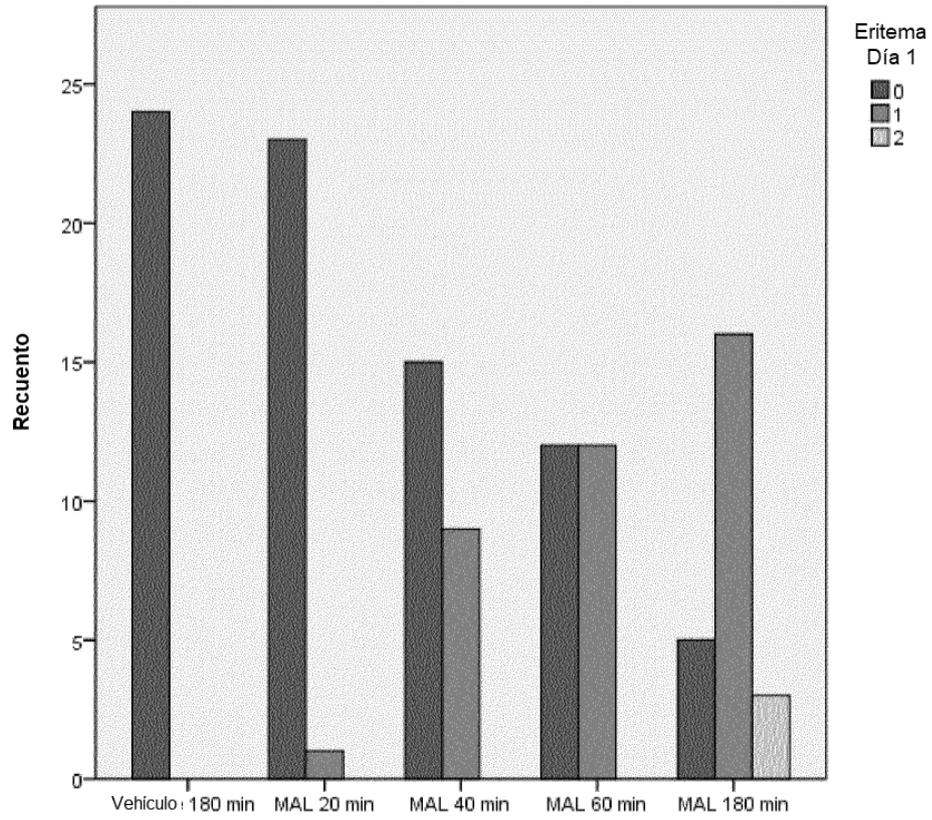


Figura 9

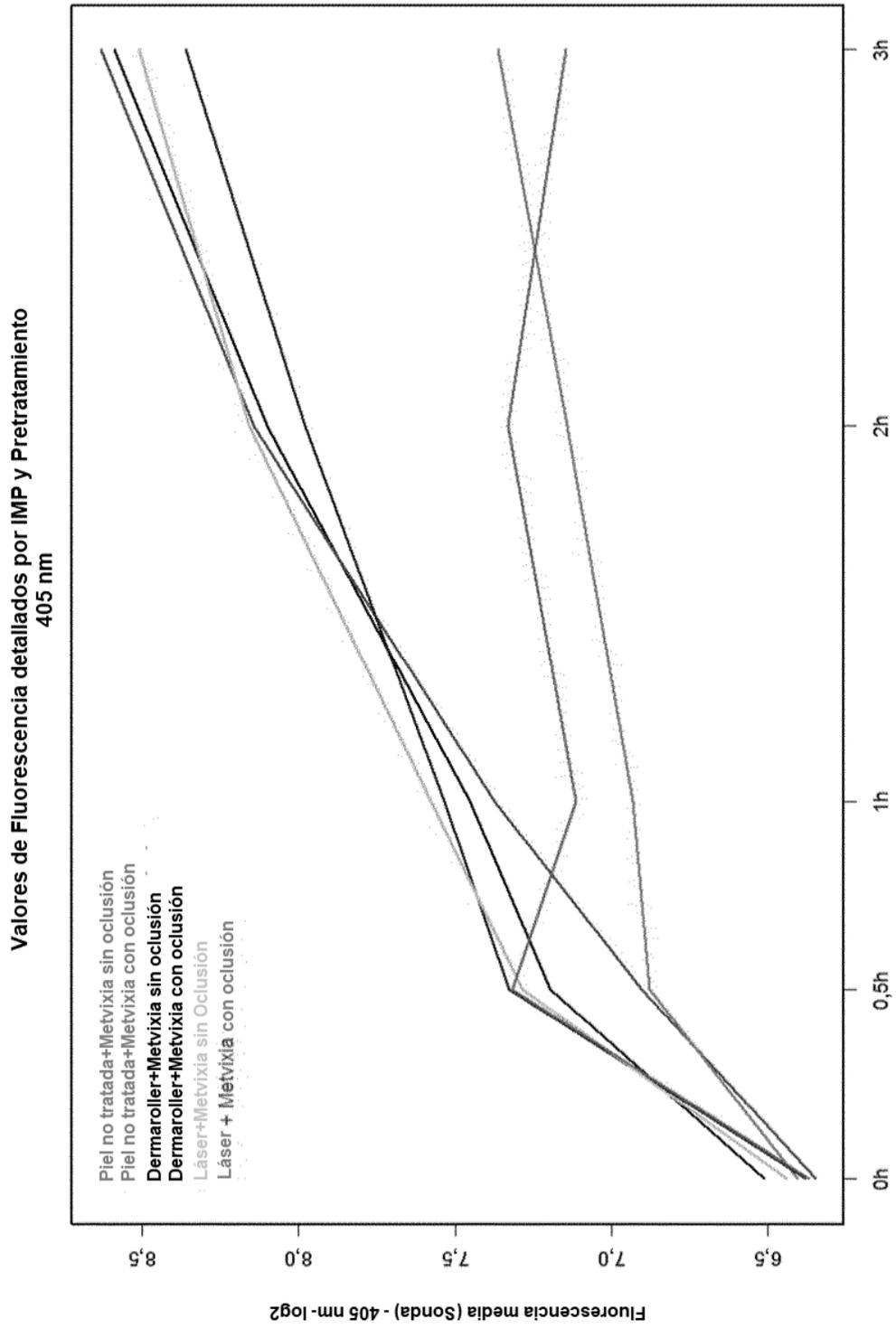


Figura 10

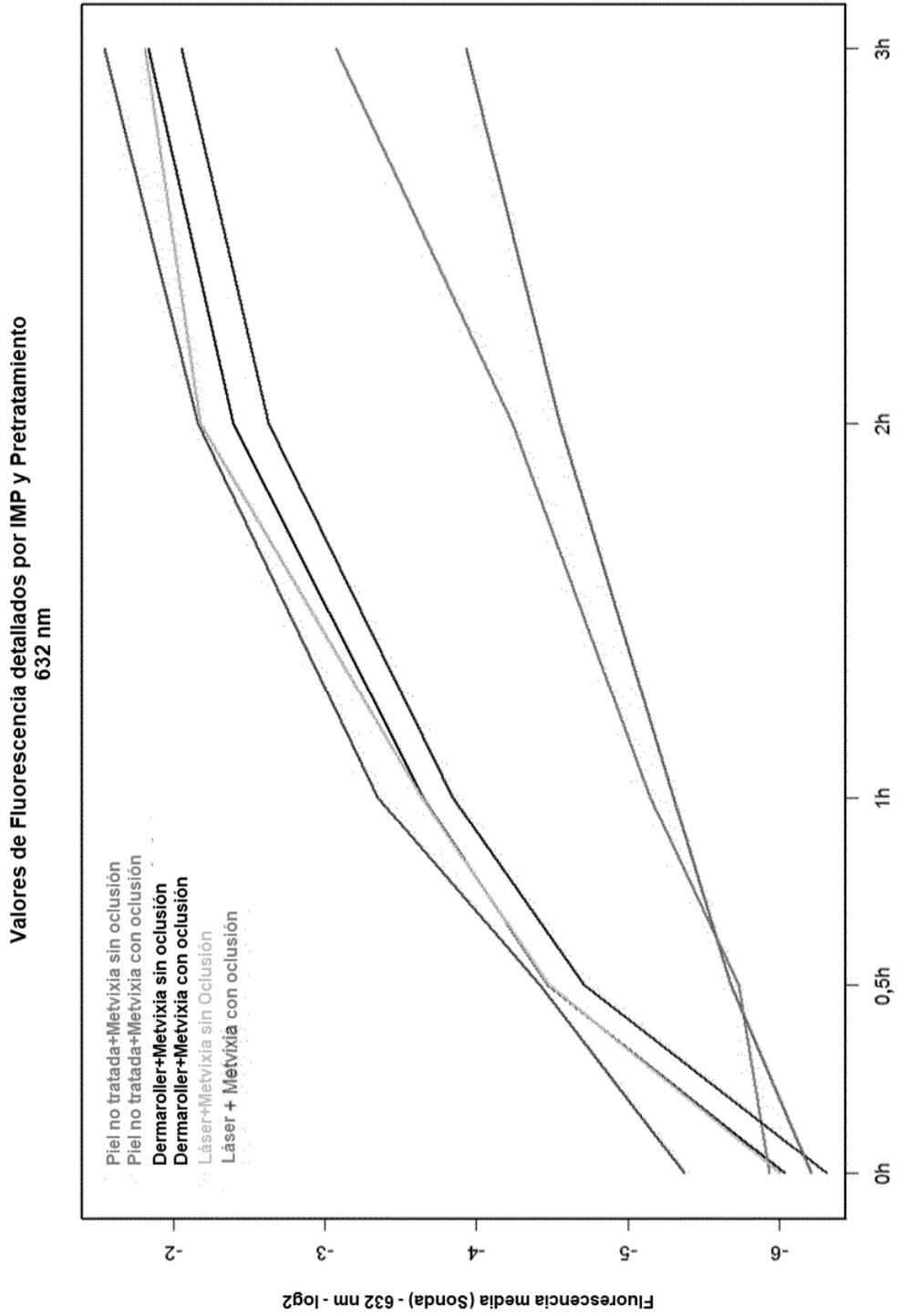


Figura 11

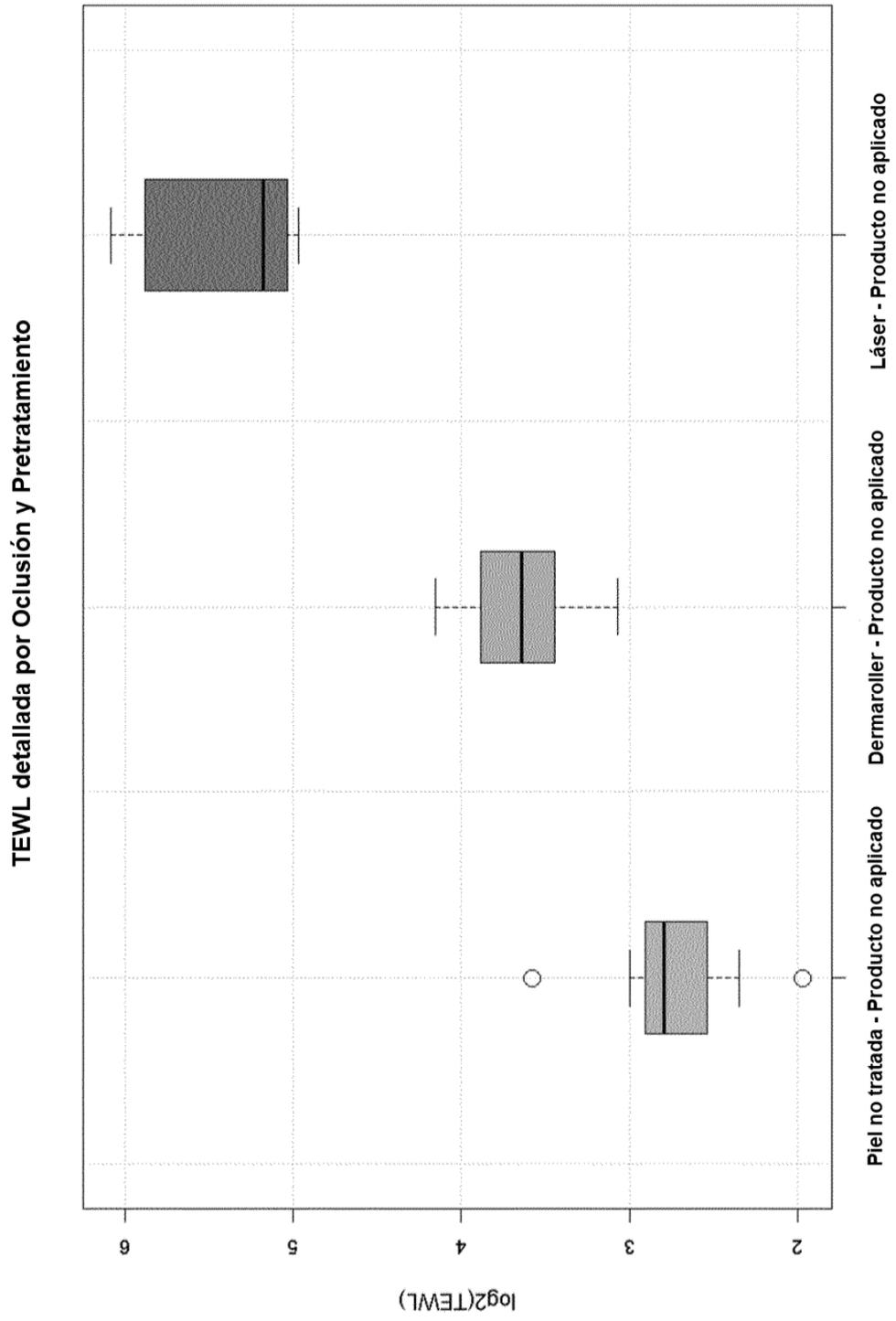


Figura 12