

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 825**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/145</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/46</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/32</b>	(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2008** **PCT/US2008/002549**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009** **WO09108147**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2008** **E 08726129 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 2249765**

54 Título: **Dapsona para tratar la rosácea**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.07.2020**

73 Titular/es:  
**ALLERGAN, INC. (100.0%)**  
**2525 Dupont Drive**  
**Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:  
**GARRETT, JOHN STEVEN**

74 Agente/Representante:  
**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 775 825 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

Dapsona para tratar la rosácea

5 **Antecedentes de la invención**

La rosácea es un síndrome dermatológico que afecta a aproximadamente 14 millones de estadounidenses. Se caracteriza por rubefacción de la piel, eritema, pústulas y pápulas inflamatorias, edema, telangiectasia, síntomas oculares y rinofima. Hasta la fecha, se desconoce la etiología de la rosácea y no existe cura claramente reconocida (Bikowski y Goldman, 2004; Stone y Chodosh, 2004).

Se han identificado cuatro subtipos y una variación de rosácea. Los subtipos son rosácea papulopustulosa, rosácea eritematotelangiectásica, rosácea fimatosa y rosácea ocular; la variación de rosácea es rosácea granulomatosa. Algunos pacientes pueden tener características de más de un subtipo simultáneamente, y se producen diferencias en la gravedad dentro de cada subtipo.

La gestión de la rosácea es difícil debido a la complejidad del síndrome y la sensibilidad de la piel afectada por rosácea. Se usan diversas terapias, que incluyen la aplicación tópica de metronidazol, ácido azelaico, preparaciones de sulfacetamida de sodio/azufre y antibióticos que incluyen eritromicina, clindamicina y tetraciclina, en la gestión de la rosácea con tasas variables de éxito. También se emplea terapia sistémica con tetraciclinas, metronidazol e isotretinoína orales en la gestión de la rosácea (Buechner, 2005). El antibiótico dapsona es eficaz para tratar el enrojecimiento de rosácea, rubefacción facial, pápulas y pústulas cuando se administra por vía oral; sin embargo, el perfil de efectos secundarios hace que la relación riesgo/beneficio sea demasiado alta para la mayoría de pacientes con rosácea (Nase, 2005).

Lo que se necesita son tratamientos seguros y eficaces para la gestión de los síntomas de rosácea.

Dr. G. Nase, "Very Interesting - 4 New Drugs for Rosacea", 2006, divulga el uso de crema de dapsona en el tratamiento de la rosácea.

H. E. Baldwin, Skin Therapy Letter, vol. 12, n.º 2, marzo de 2007, divulga el uso de dapsona en el tratamiento de la rosácea resistente.

35 **Sumario de la invención**

La invención se refiere al tratamiento de la rosácea. En particular, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dapsona y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de la rosácea papulopustulosa, en la que el paciente tiene 20 o más lesiones papulopustulosas antes del tratamiento, y en la que el método comprende administrar la composición por vía tópica dos veces al día.

En algunas realizaciones, la dapsona de la composición tópica se disuelve totalmente en el portador; o se disuelve parcialmente y parcialmente microparticulada; o puede estar presente como una emulsión, suspensión o coloide. En un estado totalmente disuelto, la dapsona existe completamente en disolución en el disolvente, sin dapsona sólida presente. Si la dapsona se disuelve parcialmente y parcialmente microparticulada, una parte de la dapsona está presente en disolución y una parte de la dapsona está presente en una forma sólida. Una emulsión de dapsona incluye dos sustancias inmiscibles, que no pueden combinarse en la que una sustancia (la fase dispersada) se dispersa en la otra (fase continua). La dapsona puede formar parte de la fase dispersada o parte de la fase continua de la emulsión. Una suspensión de dapsona es un líquido heterogéneo que contiene partículas sólidas de dapsona dispersadas en la totalidad de un líquido. Un coloide de dapsona es una mezcla homogénea de partículas de dapsona dispersadas que se distribuyen de manera uniforme y estable en la totalidad de la fase continua.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica es una loción, un gel, una pomada, crema, emulsión, suspensión, un aerosol o limpiador. En una realización preferida, la composición farmacéutica es un gel acuoso semisólido. El gel acuoso semisólido incluye un agente espesante, agua, un disolvente, conservante, dapsona microparticulada, dapsona disuelta y material cáustico. En una realización preferida, el material cáustico es un agente base. En una realización preferida, la composición presenta un equilibrio óptimo entre dapsona disuelta que está disponible para atravesar el estrato córneo de la epidermis y puede absorberse en los dos tercios inferiores de la unidad pilosebácea; y dapsona microparticulada que se retiene en o sobre el estrato córneo para servir como depósito o para proporcionar dapsona a la zona supracórnea, atravesando el estrato córneo de la epidermis solo mínimamente como un sólido. El depósito de dapsona microparticulada sólida se disuelve lentamente en líquidos corporales antes de que se administre al estrato córneo. En realizaciones preferidas, la dapsona constituye del 0,5% al 10% de la composición farmacéutica. La dapsona microparticulada puede ser un precipitado cristalino o un precipitado amorfo. También pueden estar presentes antioxidantes, perfume, colorantes, protectores solares o combinaciones de los mismos en la composición tópica. En realizaciones preferidas, la composición de dapsona comprende aproximadamente el 5% de dapsona, aproximadamente el 0,85% de carbómero 980, aproximadamente el 25% de monoetil éter de dietilenglicol (DGME), aproximadamente el 0,2% de metilparabeno, aproximadamente el

0,2% de hidróxido de sodio y aproximadamente el 68,75% de agua purificada.

5 La composición de dapsona se aplica dos veces al día. La composición farmacéutica de dapsona puede administrarse sola o en combinación con otras composiciones farmacéuticas para la rosácea, incluyendo tratamientos tópicos y sistémicos. Los tratamientos se administran simultánea o secuencialmente e incluyen metronidazol, isotretinoína, tetraciclinas orales que incluyen doxiciclina, y metronidazol, ácido azelaico, preparaciones de sulfacetamida de sodio/azufre tópicos, y antibióticos que incluyen eritromicina, clindamicina y tetraciclina. En algunas realizaciones, la dapsona y otros productos farmacéuticos están presentes en la misma composición. En otras realizaciones, la dapsona y otros productos farmacéuticos están presentes en composiciones distintas. En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica de dapsona se aplica por vía tópica por la mañana y se aplica una composición de metronidazol distinta por vía tópica por la noche, o viceversa.

15 El paciente tiene al menos veinte lesiones papulopustulosas antes del tratamiento. En una realización preferida, el número de lesiones de rosácea papulopustulosa se reduce administrando la composición de dapsona por vía tópica. En algunas realizaciones, los niveles plasmáticos en sangre de dapsona son de menos de 100 ng/ml.

### Breve descripción de las figuras

20 La figura 1 muestra el cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias en la población con intención de tratar (ITT) que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) por encima de la línea mandibular.

25 La figura 2 muestra el porcentaje de cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias en la población ITT que tiene  $\geq 10$  lesiones (ITT).

La figura 3 muestra el cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias para sujetos con  $<20$  lesiones.

30 La figura 4 muestra el porcentaje de cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias para sujetos con  $<20$  lesiones.

La figura 5 muestra el cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones para el subgrupo de sujetos con  $\geq 20$  lesiones.

35 La figura 6 muestra el porcentaje de cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias para sujetos con  $\geq 20$  lesiones.

40 La figura 7 muestra la tasa de éxito de la Evaluación Global de Investigador (IGA) durante el transcurso del estudio en la población con intención de tratar (ITT) que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias.

La figura 8 resume la tasa de éxito de la Evaluación Global de Investigador (IGA) en la semana 12 en la población con intención de tratar (ITT) que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias.

45 La figura 9 muestra la tasa de éxito de la Evaluación Global de Investigador (IGA) durante el transcurso del estudio en sujetos con  $<20$  lesiones inflamatorias.

La figura 10 muestra la tasa de éxito de la Evaluación Global de Investigador (IGA) durante el transcurso del estudio en sujetos con  $\geq 20$  lesiones.

50 La figura 11 resume la tasa de éxito de la Evaluación Global de Investigador (IGA) en la semana 12 para el subgrupo de sujetos con  $\geq 20$  lesiones.

### Descripción detallada de la invención

#### 55 Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, "acontecimiento adverso" significa cualquier cambio adverso en la salud o "efecto secundario" que se produce en un paciente que participa en un estudio mientras que el paciente recibe tratamiento (vehículo o composición dermatológica) o dentro de un periodo de tiempo especificado previamente después de que se haya completado su tratamiento.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "coloide" se refiere a una mezcla homogénea de dos fases distintas. La fase dispersada está constituida por diminutas partículas o gotitas que se distribuyen uniformemente en la totalidad de la fase continua. Los coloides son mezclas estables y la fase dispersada generalmente no se sedimenta de la mezcla.

Tal como se usa en el presente documento, "dapsona" se refiere al compuesto químico dapsona que tiene la fórmula química  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  así como bis(4-aminofenil)sulfona, 4',4'-diaminodifenilsulfona y sus hidratos, 4,4'-sulfonilbisbencenoamina, 4,4'-sulfonildianilina y diafenilsulfona.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "emulsión" describe una mezcla de dos sustancias inmiscibles que no pueden combinarse. La fase dispersada se dispersa en la fase continua. Por ejemplo, el aceite y el agua formarán una emulsión cuando se mezclan juntos. En las composiciones descritas en el presente documento, la fase oleosa puede incluir alcoholes, ácidos o ésteres grasos tales como palmitato de cetilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido esteárico, estearato de isopropilo, estearato de glicerol, aceite mineral, vaselina filante u otros aceites solos o en combinación. Pueden estar presentes tensioactivos en la emulsión para aumentar la estabilidad cinética. Los emulsionantes adecuados que pueden añadirse a las composiciones descritas en el presente documento incluyen estearil éter 20, cetil éter 20, sesquioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano, estearato de propilenglicol, lauroil sarcosinato de sodio, polisorbato 60, y combinaciones de los mismos.

15 Tal como se usa en el presente documento, "gel" se refiere a un coloide en una forma más sólida que una disolución. Un gel también es un material de tipo gelatina formado por la coagulación de un líquido coloidal. Muchos geles tienen una matriz fibrosa e intersticios llenos de líquido. Los geles son viscoelásticos más bien que simplemente viscosos y pueden resistir alguna tensión mecánica sin deformación.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "rosácea leve" se refiere a rosácea papulopustulosa que incluye eritema leve y varias pápulas/pústulas pequeñas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "rosácea moderada" se refiere a rosácea papulopustulosa que incluye eritema moderado, con varias pápulas/pústulas pequeñas o grandes, y hasta dos nódulos.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "rosácea grave" se refiere a rosácea papulopustulosa que incluye eritema intenso y numerosas pápulas/pústulas pequeñas y/o grandes, y hasta varios nódulos.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "material microparticulado" se refiere a cualquier forma sólida de un principio activo (dapsona) que no se disuelve en la composición tópica. El material microparticulado descrito en el presente documento puede estar en forma de escamas o cristales, e incluye un precipitado de dapsona que resulta de la adición de agua y el disolvente o sistema de disolvente mixto. El material microparticulado puede comprender un precipitado cristalino o un precipitado amorfo.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "pomada" significa una formulación tópica semisólida a base de aceite. Los ejemplos de pomadas incluyen esencialmente mezclas no acuosas de vaselina, lanolina, polietilenglicol, aceites vegetales o animales, o bien hidrogenados o bien modificados químicamente de otra forma. Una pomada también puede contener un disolvente en el que un principio activo se disuelve o bien completa o bien parcialmente.

40 Tal como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un disolvente farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o vehículo para administrar un principio activo a un paciente. Portadores farmacéuticamente aceptables no son tóxicos para la célula o el paciente que se expone a los mismos a las dosificaciones y concentraciones empleadas. A menudo, el portador fisiológicamente aceptable es una disolución acuosa con pH tamponado. Portadores farmacéuticamente aceptables están disponibles fácilmente para el público. Portadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, disgregantes, cargas, diluyentes, colorantes, deslizantes, lubricantes y conservantes. Materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa. En una realización preferida, el portador farmacéuticamente aceptable incluye etoxidiglicol, también conocido como monoetil éter de dietilenglicol (DGME).

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "suspensión" se refiere a un líquido heterogéneo que contiene partículas sólidas dispersadas en su totalidad. La fase suspendida o suspensoide se dispersa en la totalidad del líquido en un estado finamente dividido de manera moderada, pero no tan finamente dividido como para adquirir la estabilidad de un sistema coloidal. La fase suspendida se sedimentará finalmente de la suspensión.

60 El término "tópico" o "superficie tópica" tal como se usa en el presente documento se refiere a la vía de administración de una composición que implica aplicación directa a la superficie del cuerpo que está tratándose. La aplicación tópica puede ser a la piel, o a una membrana mucosa, también denominada mucosa, que reviste todos los conductos corporales que comunican con el exterior tales como los aparatos respiratorios, genitourinarios y alimentarios, y que tienen células y glándulas asociadas que secretan moco. La aplicación tópica puede ser a las membranas mucosas de la nariz, boca, ojo o superficie interior del párpado, o puede ser a la superficie de piel intacta o comprometida. Los ejemplos de aplicación tópica incluyen la aplicación de geles u otros semisólidos para frotar, de disoluciones a aerosol, o líquidos que van a aplicarse mediante un aplicador, por ejemplo, como colirios. La

aplicación de aclarado con lavados, limpiadores o champús son también ejemplos de aplicación tópica. Las áreas del cuerpo especialmente adecuadas para aplicación de la composición descrita en el presente documento incluyen sitios en los que los síntomas de la rosácea pueden estar presentes, incluyendo la piel de la cara, el cuero cabelludo, las orejas y el cuello, y los ojos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratamiento" o "que trata" se refiere a la reducción del número y/o gravedad de lesiones individuales de rosácea, la prevención del desarrollo de síntomas de la rosácea incluyendo lesiones papulopustulosas o la mejora global del aspecto de la rosácea. El éxito del tratamiento puede indicarse mediante una reducción desde el nivel inicial en el número bruto de lesiones inflamatorias papulopustulosas, mediante un porcentaje de reducción desde el nivel inicial en lesiones inflamatorias papulopustulosas o mediante una mejora desde el nivel inicial en una puntuación de Evaluación Global del Investigador (IGA).

#### Métodos de tratamiento

El método de la invención descrito en el presente documento trata la rosácea papulopustulosa mediante la aplicación tópica de una composición que comprende dapsona y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición se aplica dos veces al día. En determinadas realizaciones, la composición se aplica durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas, al menos ocho semanas, al menos nueve semanas, al menos diez semanas, al menos once semanas, o al menos doce semanas. En algunas realizaciones preferidas, la composición se aplica durante al menos doce semanas. En otras realizaciones preferidas, la composición se aplica durante al menos seis meses, al menos nueve meses, o al menos un año.

#### Rosácea

La rosácea es un trastorno crónico multifactorial que con mayor frecuencia afecta a la piel de la parte central de la cara incluyendo la nariz, la frente, las mejillas y la barbilla. La rosácea afecta habitualmente a personas de piel clara de 30 a 50 años de edad que tienden a sonrojarse o ruborizarse con facilidad. Se describen cuatro subtipos de rosácea: papulopustulosa, eritematotelangiectásica, fimatosa y ocular (Wilkin *et al.* 2002; Bikowski y Goldman, 2004). La rosácea granulomatosa se considera que forma parte del espectro de la rosácea, pero se le hace referencia como una variante, en lugar de un subtipo, de rosácea (Khokhar y Khachemoune 2004).

La rosácea papulopustulosa se caracteriza por eritema persistente en la parte central de la cara con pápulas, pústulas o lesiones pasajeras en la parte central de la cara de ambos tipos.

La rosácea eritematotelangiectásica se caracteriza por rubefacción y eritema persistente en la parte central de la cara, con o sin telangiectasia. La rosácea fimatosa se caracteriza por engrosamiento de la piel, nódulos superficiales irregulares y agrandamiento, que puede producirse en la nariz, la barbilla, la frente, las mejillas o las orejas. La rosácea ocular se caracteriza por una sensación de cuerpo extraño en el ojo, quemazón o escozor, sequedad, picazón, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, telangiectasia de la esclerótica u otras partes del ojo u edema periorbital. La rosácea granulomatosa se caracteriza por pápulas cutáneas no inflamatorias, duras, marrones, amarillas o rojas; o nódulos de tamaño uniforme (Bikowski y Goldman, 2004).

En un estudio reciente de patrones clínicos de rosácea, se encontraron pápulas y pústulas en el 83% y el 67% de una muestra de 108 pacientes con rosácea, respectivamente (Sibenge y Gawkrödger, 1992). En el subtipo de rosácea papulopustulosa, los pacientes se presentan normalmente con eritema persistente en la parte central de la cara con pápulas o pústulas pasajeras o ambas. Los síntomas de quemazón, escozor y piel seca son comunes (Wilkin *et al.* 2002; Dahl 2004). Otros síntomas incluyen rubefacción, eritema y telangiectasia. Aunque se desconoce la patogénesis exacta de la rosácea, se cree que los componentes inflamatorios y vasculares son importantes en esta patogénesis.

En determinadas realizaciones, el tratamiento de las lesiones de rosácea da como resultado una disminución o reducción del número de nivel inicial de lesiones en al menos 2 lesiones, al menos 3 lesiones, al menos 4 lesiones, al menos 5 lesiones, al menos 6 lesiones, al menos 7 lesiones, al menos 8 lesiones, al menos 9 lesiones, al menos 10 lesiones, al menos 11 lesiones, al menos 12 lesiones, al menos 13 lesiones, al menos 14 lesiones, al menos 15 lesiones, al menos 16 lesiones, al menos 17 lesiones, al menos 18 lesiones, al menos 19 lesiones, al menos 20 lesiones, al menos 30 lesiones, al menos 40 lesiones o más de 40 lesiones. En determinadas realizaciones, el tratamiento de las lesiones de rosácea da como resultado un porcentaje de disminución o reducción de lesiones desde el nivel inicial de al menos el 20%, al menos el 25%, al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75% o más del 75%.

Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con rosácea también tienen alguna implicación de los ojos, conocida como rosácea ocular (Starr y McDonald, 1969). Los problemas oculares pueden preceder a los síntomas de la rosácea relacionados con la piel comunes aunque es más común que aparezcan primero los síntomas

cutáneos (Borrie, 1953). Los síntomas de la rosácea ocular incluyen ojos secos o lagrimeo, enrojecimiento, quemazón, dolor, una sensación arenosa en el ojo, escamas y costras en los párpados, sensibilidad a la luz y visión borrosa (Jenkins 1979).

5 La blefaritis, que incluye la inflamación de los márgenes de las pestañas o párpados, se observa comúnmente en la rosácea ocular. La blefaritis a menudo da como resultado pestañas y ojos rojos, con picor y quemazón así como escamas y costras en los párpados. Los orzuelos, que son infecciones de los folículos de las pestañas, pueden estar presentes. Los pacientes con rosácea ocular también pueden tener chalación o meibomitis, caracterizada por glándulas de Meibomio agrandadas, inflamadas u obstruidas (que normalmente lubrican los párpados). La escleritis y epiescleritis, que son estados inflamatorios del recubrimiento blanco exterior del ojo (esclerótica) y tejido conjuntivo entre la conjuntiva y la esclerótica (epiesclerótica) también pueden estar presentes en la rosácea ocular.

15 La queratitis e iritis, que son infecciones o inflamación de la córnea y el iris, respectivamente, también pueden estar presentes en pacientes con rosácea ocular. Estos estados pueden dar como resultado dolor ocular intenso, visión borrosa, formación de pus y sensibilidad a la luz. En la rosácea ocular grave, pueden estar presentes úlceras en el borde de la córnea y la esclerótica. Esta ulceración corneal, si no se trata, puede conducir a la perforación del ojo, una complicación potencialmente cegadora.

20 La gestión de la rosácea es difícil debido a la complejidad del síndrome y la sensibilidad de la piel afectada por la rosácea. Se usan diversas terapias, que incluyen la aplicación tópica de metronidazol, ácido azelaico, preparaciones de sulfacetamida de sodio/azufre y antibióticos que incluyen eritromicina, clindamicina y tetraciclina, en el tratamiento de la rosácea con diferentes tasas de éxito. La terapia sistémica con tetraciclinas, metronidazol e isotretinoína orales también se emplea en la gestión de la rosácea (Buechner, 2005). El antibiótico oral dapsona es eficaz para tratar el enrojecimiento de rosácea, rubefacción facial, pápulas y pústulas; sin embargo, el perfil de efectos secundarios hace que la relación riesgo/beneficio sea demasiado alta para la mayoría de los pacientes con rosácea (Nase, 2005).

#### Dapsona

30 La dapsona se sintetizó por primera vez en 1908 y se ha usado médicamente como antibiótico y antiinflamatorio. La dapsona es una bis(4-aminofenil)sulfona también conocida como 4',4'-diaminodifenilsulfona, 4,4'-sulfonilbisbencenoamina, 4,4'-sulfonildianilina y diafenilsulfona. La dapsona se ha usado por vía oral para el tratamiento del acné (Ross, 1961).

35 Los análogos de dapsona y compuestos relacionados se han descrito en las patentes estadounidenses n.ºs 4.829.058 y 4.912.112 de Seydel *et al.* La patente '058 divulga bis(4-aminofenil)sulfonas sustituidas útiles para inhibir el crecimiento de bacterias, micobacterias y plasmodios. Algunos de estos compuestos también se sometieron a prueba contra la dapsona para determinar su toxicidad y actividad antiinflamatoria. En la patente '112, se describen 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas sustituidas que tienen actividad antimicrobiana, particularmente contra micobacterias. Algunos de estos compuestos también se sometieron a prueba contra la dapsona para determinar su toxicidad (Coleman *et al.*, 1996) y su actividad antiinflamatoria (Coleman *et al.*, 1997). Las enseñanzas de estas referencias en combinación con publicaciones posteriores mostraron que estos análogos y compuestos relacionados tienen una actividad similar a la dapsona y se esperaría que tuvieran una eficacia de tratamiento similar.

45 Actualmente, el uso de dapsona oral está generalmente limitado, ya que su uso puede estar asociado con efectos secundarios hematológicos, incluyendo hemólisis y anemia hemolítica que dependen de la dosis y se producen con mayor frecuencia al aumentar la dosis (Zhu y Stiller 2001; Jollow *et al.*, 1995). El mecanismo de la hemólisis relacionada con dapsona y la anemia hemolítica implica daño oxidativo a los glóbulos rojos y está asociado con el metabolito de la dapsona, hidroxilamina (Prendiville *et al.*, 1988).

#### Composiciones tópicas de dapsona

50 Las formulaciones tópicas de dapsona se han descrito en la patente estadounidense n.º 5,733.572 de Unger *et al.* y las patentes estadounidenses n.ºs 6.056.954; 6.056.955; 6.254.866; 6.248.324; y 6.277.399 de Fischetti *et al.* Una composición tópica que incluye dapsona para el tratamiento del acné se ha descrito en las patentes estadounidenses n.ºs 5.863.560 y 6.060.085 de Osborne.

60 Las composiciones tópicas descritas en el presente documento incluyen dapsona y un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores descritos en el presente documento son medios útiles para la administración tópica de dapsona y opcionalmente cualquier principio activo adicional. Estos medios, que son preferiblemente mezclas orgánicas u orgánicas/acuosas, pueden formularse como colirios, lociones, geles, pomadas, cremas, aerosoles, lavados, limpiadores, champús, productos en *roll-on* o en barra, microemulsiones, polvos para batido, pulverizadores en aerosol o espuma, y aditivos para el baño. Los expertos en la técnica conocerán portadores farmacéuticos adicionales y esta lista no debe considerarse como limitativa.

65 La dapsona de la composición tópica puede estar totalmente disuelta en el portador; parcialmente disuelta y

parcialmente microparticulada; o puede estar presente como una emulsión, suspensión o coloide. En un estado totalmente disuelto, la dapsona existe completamente en disolución en el disolvente, sin dapsona sólida presente. Si la dapsona está parcialmente disuelta y parcialmente microparticulada, una parte de la dapsona está presente en disolución y una parte de la dapsona está presente en forma sólida. Una emulsión de dapsona incluye dos sustancias inmiscibles que no pueden combinarse en las que una sustancia (la fase dispersada) se dispersa en la otra (fase continua). La dapsona puede formar parte de la fase dispersada o parte de la fase continua de la emulsión. Una suspensión de dapsona es un líquido heterogéneo que contiene partículas sólidas de dapsona dispersadas en la totalidad de un líquido. Un coloide de dapsona es una mezcla homogénea de partículas de dapsona dispersadas que se distribuyen de manera uniforme y estable en la totalidad de la fase continua.

Los portadores farmacéuticos son medios farmacéuticamente aceptables para administrar el/los principio(s) activo(s) a un paciente. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen disolventes, agentes de suspensión u otros vehículos que no son tóxicos para el paciente que está expuesto a los mismos a las dosificaciones y concentraciones empleadas. Los portadores farmacéuticos de las composiciones descritas en el presente documento solubilizarán la dapsona y cualquier principio activo adicional en su totalidad o en parte. Los excipientes presentes en el portador farmacéuticamente aceptable pueden incluir antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, disgregantes, cargas, diluyentes, colorantes, deslizantes, lubricantes y conservantes.

En algunas realizaciones, las composiciones tópicas incluyen un portador farmacéutico, dapsona y un agente o principios farmacéuticos activos adicionales. Tal como se describió anteriormente, estas composiciones de agente dual pueden formularse como lociones, geles, pomadas, cremas, aerosoles, lavados, limpiadores, champús, productos en *roll-on* o en barra, microemulsiones, polvos para batido, pulverizadores en aerosol o espuma y aditivos para el baño. La dapsona y el/los principio(s) farmacéutico(s) activo(s) adicional(es) de la composición tópica pueden estar totalmente disueltos; parcialmente disueltos y parcialmente microparticulados; o pueden estar presentes como una emulsión, suspensión o coloide tal como se describió anteriormente. Se divulgan principios farmacéuticos activos adicionales adecuados, por ejemplo, en Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53<sup>a</sup> ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, versión íntegra, Mayo Clinic (Rochester, MN), enero de 1998; y Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, (11<sup>a</sup> ed.), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989.

Los principios farmacéuticos activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios, queratolíticos, antiinfecciosos y compuestos ácidos. Los agentes antiinflamatorios, incluidos los corticosteroides, alivian la inflamación, incluyendo la hinchazón, la picazón y el enrojecimiento de la piel. Los queratolíticos son agentes que suavizan las células de la piel y facilitan el proceso de descamación y pelado. Los ejemplos incluyen ácido salicílico y urea. Los antiinfecciosos, incluyendo antibióticos, antifúngicos y antisépticos, combaten bacterias, hongos y parásitos. Los compuestos ácidos contienen un grupo ácido orgánico o son al menos débilmente ácidos en una disolución acuosa e incluyen ácido retinoico, ácido azelaico y ácido láctico. En realizaciones preferidas, el principio farmacéutico activo adicional es el antiinfeccioso metronidazol.

En realizaciones preferidas, las composiciones tópicas descritas en el presente documento incluyen agentes espesantes o espesantes. Estas sustancias aumentan la viscosidad, la estabilidad y mejoran la capacidad de suspensión cuando se añaden a una mezcla. Los espesantes conocidos incluyen espesantes acuosos inorgánicos, espesantes poliméricos, aditivos que promueven el espesamiento a través de la estructuración laminar de tensoactivos, espesantes cristalinos orgánicos y mezclas de los mismos. Los espesantes poliméricos adecuados para su uso en las composiciones tópicas incluyen espesantes catiónicos, espesantes no iónicos y espesantes aniónicos. Los espesantes útiles se describen en detalle a continuación.

En realizaciones preferidas, las composiciones tópicas descritas en el presente documento incluyen sistemas de disolvente que comprenden disolventes orgánicos. Estos líquidos que contienen carbono disuelven sólidos, líquidos o solutos gaseosos para formar una disolución. Los disolventes se agrupan en tipos polares (hidrófilos) y no polares (lipófilos). Los disolventes útiles se describen en detalle a continuación. En realizaciones preferidas, el disolvente de las composiciones tópicas es monoetil éter de dietilenglicol (DGME), también conocido como etoxidiglicol. En realizaciones preferidas, la composición tópica de dapsona se formula como una colirio y el disolvente de tales composiciones para colirios comprende un disolvente no irritante, más preferiblemente monoetil éter de dietilenglicol (DGME), incluso más preferiblemente DGME comercializado con el nombre comercial "Transcutol™", incluso más preferiblemente DGME que tiene un porcentaje de pureza superior al 99,5%, como los comercializados con el nombre "Transcutol™ CG", "Transcutol™ P" y "Transcutol™ HP".

También pueden incluirse conservantes, antioxidantes, perfumes, colorantes, protectores solares, espesantes, agentes de suspensión, potenciadores, aglutinantes, disgregantes, cargas, diluyentes, colorantes, deslizantes, lubricantes y otros aditivos necesarios para lograr propiedades farmacéutica o cosméticamente aceptables de las composiciones tópicas. Las composiciones tópicas no se limitan a estos componentes, ya que un experto en la técnica conocerá componentes adicionales útiles en la formulación de composiciones tópicas.

Las presentes composiciones pueden incluir un álcali, también conocido como agente base o agente cáustico. La cantidad de álcali puede ajustarse para cambiar los valores de pH de las composiciones tópicas. El ajuste del pH de

las composiciones de la presente invención puede llevarse a cabo mediante bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropanolamina y trietanolamina (trolamina). Las composiciones pueden tener un pH de aproximadamente 7, por ejemplo, 7,2, o inferior a 7. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden ajustarse para tener un pH inferior a 6,0, más específicamente inferior a 5,5, incluso más específicamente de 4,0 a 5,5, incluso más específicamente de 4,2 a 5,4, o de 4,4 a 5,2, o  $4,8 \pm 0,5$ .

#### Espesantes

Los espesantes adecuados para su uso en las composiciones tópicas incluyen espesantes no iónicos, espesantes catiónicos y espesantes aniónicos. Los agentes espesantes no iónicos adecuados incluyen polímeros de poli(acrilamida), poli(N-vinilpirrolidona) reticuladas, polisacáridos, gomas naturales o sintéticas, polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico). Los ejemplos específicos de agentes espesantes no iónicos incluyen metilhidroxipropilcelulosa, goma xantana, goma de polisacárido, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polialquilenglicoles y mezclas de los mismos. Los agentes espesantes aniónicos adecuados incluyen copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo, polímeros de carboxivinilo y copolímeros reticulados de alquil vinil éteres y anhídrido maleico.

Los espesantes de polímeros que pueden usarse incluyen los conocidos por un experto en la técnica, tales como agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos frecuentemente usados en las industrias cosmética y farmacéutica. Preferiblemente, el agente gelificante hidrófilo o hidroalcohólico comprende "CARBOPOL®" (BF Goodrich, Cleveland, Ohio), "HYPAN®" (Kingston Technologies, Dayton, NJ), "NATROSOL®" (Aqualon, Wilmington, Del.), "KLUCEL®" (Aqualon, Wilmington, Del.) o "STABILEZE®" (ISP Technologies, Wayne, NJ). Preferiblemente, el agente gelificante comprende del 0,2% al 4% en peso de la composición. Más particularmente, el intervalo de porcentaje en peso de composición preferido para "CARBOPOL®" es del 0,5 al 2%, mientras que el intervalo de porcentaje en peso preferido para "NATROSOL®" y "KLUCEL®" es del 0,5 al 4%. El intervalo de porcentaje en peso en composición preferido tanto para "HYPAN®" como para "STABILEZE®" es del 0,5% al 4%.

"CARBOPOL®" es uno de los numerosos polímeros de ácido acrílico reticulados que reciben el nombre general adoptado de carbómero. Estos polímeros se disuelven en agua y forman un gel transparente o ligeramente turbio tras la neutralización con un material cáustico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina u otras bases de amina. "KLUCEL®" es un polímero de celulosa que se dispersa en agua y forma un gel uniforme tras la hidratación completa. Otros polímeros gelificantes preferidos incluyen hidroxietilcelulosa, goma de celulosa, crosopolímero de decadieno MVE/MA, copolímero PVM/MA, o una combinación de los mismos.

#### Disolventes

En algunas realizaciones, las composiciones tópicas descritas en el presente documento son sistemas de disolvente mixtos o de disolvente fluido. El disolvente puede ser un disolvente orgánico, por ejemplo, el disolvente puede incluir monoetil éter de dietilenglicol (DGME), N-metilpirrolidona (NMP), N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), o cualquier otro disolvente sustancialmente no tóxico adecuado para la aplicación a la piel humana, en el que el disolvente tiene al menos algo de solubilidad en agua. También pueden usarse combinaciones de cualquiera de estos disolventes. Los ejemplos adicionales de disolventes incluyen etanol, propilenglicol, glicerol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, carbonato de propileno, pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, trietanolamina, 1,4-butanodiol, acetato de etilo, triacetina y diacetina, dimetilisorbida, solos o en combinación.

Pueden usarse otros disolventes junto con agua para formar el líquido del método de la invención. Estos disolventes incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, alcohol desnaturalizado, metanol, alcohol isopropílico, propanol, acetona, clorobutanol, metil etil cetona, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, butanol, alcohol butílico, diglicéridos, dipropilenglicol, eugenol, diacetina, dietanolamina, monoacetina, monoglicéridos, aceite vegetal PEG, N,N-dimetilformamida, N-metilformamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida y combinaciones de los mismos.

Los éteres de glicol son disolventes orgánicos que son de moderadamente solubles a miscibles con agua y pueden usarse como disolventes en la formación de una composición usada en los métodos descritos en el presente documento. Un éter de glicol es un éter formado a partir de al menos un glicol y al menos un alcohol alquílico inferior. Preferiblemente, el glicol se selecciona de un alquilenglicol tal como etilenglicol, propilenglicol y butilenglicol. La porción de éter del éter de glicol es un radical de un alcohol alquílico inferior tal como un alcohol  $C_1$  a  $C_6$ . Preferiblemente, el alcohol de la porción de éter se selecciona de alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico y alcohol isobutílico.

Los ejemplos de éteres de glicol bajo la clasificación de éteres de etilenglicol incluyen monopropil éter de etilenglicol (propoxietanol), monobutil éter de etilenglicol (butoxietanol), monoetil éter de dietilenglicol (etoxidiglicol, DGME), monobutil éter de dietilenglicol (butoxidiglicol), monoisopropil éter de dietilenglicol (isopropildiglicol) y monoisobutil éter de dietilenglicol (isobutildiglicol).

Los éteres de glicol bajo la clasificación de éteres de propilenglicol incluyen monometil éter de propilenglicol, monometil éter de dipropilenglicol (metil éter de PPG-2), monometil éter de tripropilenglicol (metil éter de PPG-3), n-propil éter de propilenglicol, n-propil éter de dipropilenglicol (propil éter de PPG-2), monobutil éter de propilenglicol, monobutil éter de dipropilenglicol (butil éter de PPG-2), monoisobutil éter de propilenglicol y dimetil éter de dipropilenglicol. En una realización de la invención, el disolvente es etoxidiglicol. Se divulgan éteres de glicol a modo de ejemplo adicionales adecuados, por ejemplo, en Aldrich Handbook of Fine Chemicals, 2003-2004 (Milwaukee, WI)).

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención tienen un éter de glicol presente en una cantidad del 20% en peso al 40,0% en peso. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención tienen un éter de glicol presente en una cantidad del 20,0% en peso al 35,0% en peso. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención tienen un éter de glicol presente en una cantidad del 25,0% en peso al 40,0% en peso. En aún otra realización, las composiciones de la presente invención tienen un éter de glicol presente en una cantidad del 25,0% en peso al 35,0% en peso de la composición. Más específicamente, las composiciones de la presente invención tienen un éter de glicol presente en una cantidad de aproximadamente el 25,0% en peso de la composición.

#### Aditivos

También pueden usarse conservantes en la composición farmacéutica y comprenden preferiblemente del 0,05% al 0,5% en peso de la composición total. El uso de conservantes garantiza que si el producto está contaminado por microbios, la formulación evitará o disminuirá el crecimiento de microorganismos. Algunos conservantes útiles en la composición farmacéutica incluyen metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, cloroxilenol, benzoato de sodio, hidantoína DMDM, carbamato de 3-yodo-2-propilbutilo, sorbato de potasio, digluconato de clorhexidina o una combinación de los mismos.

Puede usarse dióxido de titanio como protector solar para servir como profilaxis contra la fotosensibilización. Los protectores solares alternativos incluyen cinamato de metilo. Además, puede usarse BHA como antioxidante, así como para proteger el etoxidiglicol y/o la dapsona de la decoloración debida a la oxidación. Un antioxidante alternativo es BHT.

#### Formulaciones preferidas

Tal como se describe en el presente documento, la rosácea se trata aplicando por vía tópica una composición tópica que comprende dapsona. En algunas realizaciones, la composición tópica comprende dapsona disuelta. En realizaciones preferidas, la composición tópica es un sistema de portador farmacéutico que es un gel acuoso, en el que la composición presenta un equilibrio óptimo entre la dapsona disuelta que está disponible para atravesar el estrato córneo para estar disponible por vía sistémica, y la dapsona microparticulada que se retiene sobre el estrato córneo para servir como depósito o para proporcionar dapsona a la zona supracórnea, atravesando el estrato córneo de la epidermis solo mínimamente como un sólido. El depósito de dapsona microparticulada sólida se disuelve lentamente en líquidos corporales y luego se administra a través del estrato córneo. En algunas realizaciones, la dapsona microparticulada es cualquier forma sólida de dapsona que se añade a una disolución saturada de dapsona. En otras realizaciones, la dapsona microparticulada puede ser un precipitado formado por la adición de agua a una disolución que contiene un disolvente y dapsona. El precipitado puede comprender un precipitado cristalino o un precipitado amorfo.

El equilibrio óptimo se logra al tener un sistema de portador de gel en el que se forma la dapsona microparticulada en razones reproducibles con respecto a la dapsona disuelta. Para que la composición tenga una amplia gama de aplicabilidad, la razón de dapsona microparticulada con respecto a dapsona disuelta preferiblemente no debe ser mayor de cinco, a niveles terapéuticos de dapsona activa aplicada.

Una composición que tiene una razón de dapsona microparticulada con respecto a dapsona disuelta de menos de dos puede proporcionar la mayor cantidad de producto farmacéutico disponible para el reparto inmediato fuera del estrato córneo y hacia la epidermis viable. Esto debe proporcionar una capacidad mínima de depósito, y puede no mantener una administración sostenida o proporcionar una actividad máxima en la zona supracórnea. Una composición que tiene una razón de dapsona microparticulada con respecto a dapsona disuelta de dos o más puede tener una cantidad reducida de fármaco disponible para el reparto inmediato fuera del estrato córneo y hacia la epidermis viable. Esto proporciona la capacidad máxima del depósito, mantiene la administración sostenida a través del estrato córneo al disolver lentamente la dapsona en los líquidos corporales y proporciona actividad en la zona supracórnea. Para la presente invención, la razón para fármaco microparticulado con respecto a fármaco disuelto no debe ser mayor de 50, y preferiblemente no es mayor de 10. Más preferiblemente, la razón para fármaco microparticulado con respecto a fármaco disuelto no debe ser mayor de 7 o no mayor de 6. Lo más preferiblemente, la razón para fármaco microparticulado con respecto a fármaco disuelto debe ser de aproximadamente 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1 ó 5,0. En algunas realizaciones, la razón para fármaco microparticulado con respecto a fármaco disuelto no debe ser mayor de 5. La administración del fármaco desde la formulación de dapsona microparticulada/disuelta puede optimizarse para proporcionar niveles más altos de fármaco a la zona supracórnea, mientras se mantiene el

nivel de reparto del fármaco a través del estrato córneo y en la epidermis viable, a pesar de aumentos de 10 veces en la cantidad de producto farmacéutico aplicado a la superficie tópica.

Las composiciones de la presente invención comprenden vehículos semisólidos y de tipo gel que incluyen un espesante, agua, conservantes, tensioactivos o emulsionantes, antioxidantes, protectores solares y un disolvente o sistema de disolvente mixto. El disolvente o el sistema de disolvente mixto es importante para la formación de la razón de dapsona microparticulada con respecto a dapsona disuelta. Sin embargo, la formación del material microparticulado no debe interferir con la capacidad del espesante o los sistemas de conservante de realizar sus funciones.

En una realización preferida, la composición tópica comprende un agente espesante; agua; un disolvente orgánico no iónico de alto punto de ebullición; un conservante; dapsona en un estado microparticulado y disuelto; y una disolución base. En una realización, la composición tópica que se aplica incluye del 0,5% al 4,0% de carbómero y del 0,5% al 10% de dapsona que existe tanto en un estado disuelto como en un estado microparticulado. La dapsona disuelta tiene la capacidad de atravesar el estrato córneo, mientras que la dapsona microparticulada no. La adición de una base de amina, una disolución de hidróxido de potasio o una disolución de hidróxido de sodio completa la formación del gel. Una razón preferida de dapsona microparticulada con respecto a dapsona disuelta es aproximadamente de cinco, que incluye 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1 y 5,0.

En algunas realizaciones, la composición tópica comprende aproximadamente el 5% de dapsona, aproximadamente el 4% de dapsona, aproximadamente el 3% de dapsona, aproximadamente el 2% de dapsona o aproximadamente el 1% de dapsona. En otras realizaciones, la composición tópica comprende entre el 0,5% y el 5% de dapsona. En todavía otras realizaciones, la composición tópica comprende entre el 0,5% y el 10% de dapsona. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 1% de carbómero, el 80-90% de agua, aproximadamente el 10% de etoxidiglicol (DGME), aproximadamente el 0,2% de metilparabeno, del 0,3% al 3,0% de dapsona incluyendo dapsona microparticulada y dapsona disuelta, y aproximadamente el 2% de material cáustico. Más particularmente, el carbómero puede incluir "CARBOPOL® 980" y el material cáustico puede incluir una disolución de hidróxido de sodio.

En otra realización, la composición comprende dapsona y etoxidiglicol (DGME), que permite una razón optimizada de fármaco microparticulado con respecto a fármaco disuelto. Esta razón determina la cantidad de fármaco administrado, en comparación con la cantidad de medicamento retenido sobre el estrato córneo para funcionar como depósito o para actuar en el dominio supracórneo. El sistema de dapsona y etoxidiglicol puede incluir agua purificada combinada con polímero gelificante "CARBOPOL®", metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titanio, BHA y un material cáustico para neutralizar el "CARBOPOL®".

En una realización preferida, la composición comprende aproximadamente el 5% de dapsona, aproximadamente el 0,85% de carbómero 980, aproximadamente el 25% de monoetil éter de dietilenglicol (DGME), aproximadamente el 0,2% de metilparabeno, aproximadamente el 0,2% de hidróxido de sodio; y aproximadamente el 68,75% de agua purificada.

Los porcentajes relativos para cada uno de los reactivos usados en la composición farmacéutica pueden variar dependiendo de la concentración deseada de la formulación objetivo, la viscosidad del gel y la razón deseada de dapsona microparticulada con respecto a dapsona disuelta. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos enumerados anteriormente son comúnmente conocidos por un experto en la técnica y están disponibles comercialmente de proveedores de excipientes farmacéuticos o cosméticos.

#### Agentes adicionales para terapia de combinación

Se contempla que otras formulaciones tópicas pueden usarse en combinación con dapsona tópica. Existen varios transcursoes específicos de tratamiento que pueden llevarse a cabo. En algunas realizaciones, la formulación tópica de dapsona y otra formulación tópica se administran simultáneamente. En otras realizaciones, la formulación tópica de dapsona y otra formulación tópica se administran secuencialmente. Durante el transcurso del tratamiento, la administración de una formulación puede continuar cuando se interrumpe la otra y viceversa.

Se contempla además que otros principios farmacéuticos activos pueden combinarse con dapsona en una única composición tópica. En estas realizaciones, la dapsona y otro principio activo se administran simultáneamente.

Otras formulaciones tópicas y principios activos contemplados que van a emplearse junto con dapsona tópica incluyen, pero no se limitan a, metronidazol, ácido azelaico, preparaciones de sulfacetamida de sodio/azufre y antibióticos que incluyen eritromicina, clindamicina y tetraciclina. En un régimen de combinación, la dapsona se aplica por la mañana y el metronidazol se aplica por la noche. En otro régimen de combinación, el metronidazol se aplica por la mañana y la dapsona se aplica por la noche.

Se contempla además que la terapia de rosácea sistémica puede combinarse con la terapia tópica con dapsona. Las terapias sistémicas contempladas para su uso en combinación con la terapia con dapsona tópica incluyen, pero no

se limitan a, metronidazol e isotretinoína y tetraciclinas orales, incluyendo doxiciclina.

En una realización específica de la invención, la composición de dapsona puede administrarse conjuntamente con fotoquimioterapia con rayos ultravioletas A (PUVA). En otra realización específica de la invención, la composición de dapsona puede administrarse conjuntamente con fototerapia con rayos UVB. Tal como se usa en el presente documento, "fotoquimioterapia con rayos ultravioletas A (PUVA)" se refiere a un tipo de tratamiento de radiación ultravioleta (fototerapia) usado para enfermedades cutáneas graves. PUVA es un tratamiento de combinación que consiste en la administración de psoraleno (P) y luego la exposición de la piel a la radiación ultravioleta de onda larga (UVA).

#### Niveles plasmáticos de dapsona

Una ventaja de la invención es que los niveles plasmáticos en sangre de dapsona y metabolitos que incluyen N-acetil-dapsona y N-hidroxilamina-dapsona se reducen considerablemente en comparación con la administración oral de dapsona. Se considera que el uso de dapsona tópica da como resultado niveles plasmáticos en sangre de dapsona y metabolitos que incluyen N-acetil-dapsona y N-hidroxilamina-dapsona de menos de 150 ng/ml, menos de 100 ng/ml, menos de 90 ng/ml, menos de 80 ng/ml, menos de 70 ng/ml, menos de 60 ng/ml, menos de 50 ng/ml, menos de 40 ng/ml, menos de 30 ng/ml, menos de 20 ng/ml, menos de 10 ng/ml, menos de 9 ng/ml, menos de 8 ng/ml, menos de 7 ng/ml, menos de 6 ng/ml, menos de 5 ng/ml, menos de 4 ng/ml, menos de 3 ng/ml, menos de 2 ng/ml o menos de 1 ng/ml.

#### Métodos para preparar composiciones tópicas de dapsona

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los métodos de formulación usados en la preparación de disoluciones o suspensiones tópicas, lociones, pomadas, cremas y otras formulaciones descritas anteriormente.

En algunas realizaciones de la invención, una composición que tiene dapsona disuelta y dapsona microparticulada se prepara generalmente disolviendo dapsona completamente en un disolvente o mezcla de disolventes; añadiendo y dispersando adecuadamente un espesante polimérico en agua; y combinando la dapsona disuelta con el espesante polimérico dispersado. Alternativamente, puede añadirse agua lentamente a la dapsona disuelta, seguido de la adición de un espesante polimérico. El etoxidiglicol (DGME) y la 1-metil-2-pirrolidona son disolventes preferidos para su uso en la composición aplicada por vía tópica.

En algunas realizaciones de la invención, la composición que tiene dapsona disuelta y dapsona microparticulada se prepara formando en primer lugar un líquido combinando un disolvente orgánico y agua, y luego poniendo en contacto la dapsona en forma sólida microparticulada con el líquido, de modo que la forma de dapsona sólida microparticulada no se disuelve totalmente en el líquido; y disolviendo un espesante en el líquido a una concentración suficiente para formar un gel. En otra realización de la invención, la composición que tiene dapsona disuelta y dapsona microparticulada se prepara, antes de la etapa de poner en contacto la dapsona sólida microparticulada con el líquido, formando una disolución de la dapsona en el líquido, en la que la dapsona se disuelve sustancialmente por completo en el líquido.

En una realización preferida, el método para preparar una composición aplicada por vía tópica que tiene dapsona disuelta y microparticulada comprende las etapas de formar una dispersión homogénea agitando agua purificada de manera lo suficientemente vigorosa como para formar un vórtice y tamizar el polímero de gel en el vórtice formado en el agua mientras se continúa agitando; formar un componente farmacéutico disolviendo metilparabeno y/o propilparabeno en etoxidiglicol mezclando para formar una disolución, y mezclar dapsona con la disolución hasta que se disuelva el producto farmacéutico; mezclar el componente farmacéutico con la dispersión homogénea para formar una dispersión de dapsona microparticulada; y añadir un material cáustico.

El orden en el que se combinan los reactivos puede ser importante, dependiendo de los reactivos particulares necesarios para la mezcla objetivo. Por ejemplo, después de que un producto farmacéutico tal como dapsona se disuelva en un disolvente tal como etoxidiglicol, puede añadirse agua lentamente a la dapsona en la disolución de etoxidiglicol, o la dapsona en disolución de etoxidiglicol puede añadirse al agua con mezclado. Añadir la dapsona en disolución de etoxidiglicol al agua puede dar como resultado una menor polidispersidad en el tamaño de las micropartículas que añadir agua a la dapsona en disoluciones de etoxidiglicol. El carbómero generalmente se dispersa en el componente acuoso de la formulación, mientras que los componentes restantes se disolverán o dispersarán en cualquiera de los dos componentes que sean mejores para disolver o dispersar el componente. Por ejemplo, se sugiere disolver metilparabeno, propilparabeno y BHA en etoxidiglicol. Después de combinar el componente de etoxidiglicol y el componente acuoso, se añade neutralizador para formular el gel.

Tal como se describe a continuación, se realizó un estudio usando como sujetos de prueba 399 sujetos masculinos y femeninos de  $\geq 18$  años de edad. En el nivel inicial, los sujetos tenían un diagnóstico de rosácea papulopustulosa, con  $\geq 10$  lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) por encima de la línea mandibular. Hubo una mejora global desde el nivel inicial en las puntuaciones de síntomas locales con el tratamiento. Aunque el tratamiento mostró eficacia para pacientes con  $\geq 10$  lesiones inflamatorias, se mostraron mejores resultados para los sujetos que

5 ingresaron al estudio con  $\geq 20$  lesiones inflamatorias papulopustulosas. Fue sorprendente que el tratamiento fuera más exitoso para una forma más grave de la enfermedad. La aplicación tópica de dapsona al 5% es segura y se tolera bien cuando se usa para tratar sujetos con rosácea papulopustulosa. Los niveles sistémicos de dapsona y sus metabolitos fueron bajos durante el estudio sin evidencia de aumento de la exposición a lo largo del tiempo. Ningún sujeto en el estudio demostró evidencia de hemólisis o acontecimientos adversos hematológicos relacionados con el tratamiento.

La invención se describirá mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

10 Ejemplo 1

Métodos

15 Se realizó un estudio de doce semanas en 399 sujetos masculinos y femeninos de  $\geq 18$  años de edad. En el nivel inicial, los sujetos tenían un diagnóstico de rosácea papulopustulosa, con  $\geq 10$  lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) por encima de la línea mandibular. Cada sujeto tenía una puntuación de Evaluación Global del Investigador (IGA)  $\geq 2$ , tal como se define en la tabla 1.

20 Tabla 1: Evaluación Global del Investigador de la gravedad de la enfermedad

Puntuación	Gravedad	Descripción
0	Normal	No hay signos o síntomas presentes; a lo sumo, eritema leve
1	Casi normal	Eritema muy leve presente. Muy pocas pápulas/pústulas pequeñas
2	Leve	Eritema leve. Varias pápulas/pústulas pequeñas
3	Moderada	Eritema moderado. Varias pápulas/pústulas pequeñas o grandes, y hasta 2 nódulos
4	Grave	Eritema intenso. Numerosas pápulas/pústulas pequeñas y/o grandes, hasta varios nódulos.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes cinco grupos de tratamiento:

- 25 1) Control de vehículo (CV), 2x/día (80 sujetos).\*
- 2) Gel Aczone™, 5%, 2x/día (84 sujetos).
- 3) Gel Aczone™, 5%, 1x/día (79 sujetos).\*
- 30 4) MetroGel® (gel de metronidazol), 1%, 1x/día (80 sujetos).\*
- 5) Gel Aczone™, 5% 1x/día + MetroGel® (gel de metronidazol), 1%, 1x/día (76 sujetos).\*

35 \* No según las reivindicaciones

MetroGel® es una formulación de metronidazol en gel al 1%. El metronidazol se ha usado como terapia tópica para la rosácea desde su aprobación en 1988 y es eficaz para reducir las pápulas y pústulas inflamatorias y producir una mejora global en los síntomas de la rosácea (Bikowski y Goldman, 2004).

40 MetroGel® contenía el principio activo metronidazol (10 mg por gramo). Los excipientes en MetroGel® incluyen: betadex, edetato de sodio, hidroxietilcelulosa, metilparabeno, niacinamida, fenoxietanol, propilenglicol, propilparabeno y agua purificada.

45 El gel Aczone™ es una formulación de dapsona en gel al 5%. El gel Aczone™ contenía el principio activo dapsona (50 mg por gramo). Los excipientes en el gel Aczone™ incluyen: carbómero 980, monoetil éter de dietilenglicol (DGME), metilparabeno, hidróxido de sodio y agua purificada. El control de vehículo (CV) contenía solo los excipientes carbómero 980, monoetil éter de dietilenglicol (DGME), metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sodio y agua purificada.

50 El gel Aczone™ (dapsona al 5%) se preparó de la siguiente manera:

55 Se preparó un componente espesante de polímero cargando 66,95 gramos de agua purificada en un recipiente adecuado para contener 100 gramos de producto semisólido terminado, y 0,85 g de "CARBOPOL® 980" se tamizaron lentamente en un vórtice formado agitando rápidamente el agua purificada. Cuando se formó una dispersión homogénea de "CARBOPOL® 980" y agua, se redujo la agitación para minimizar el atrapamiento de aire.

A continuación, se preparó un componente farmacéutico activo cargando un recipiente de tamaño apropiado con 25 g de etoxidiglicol, luego se añadieron 0,2 g de metilparabeno al etoxidiglicol y se mezclaron hasta que se disolvió todo el sólido cristalino. Se añadieron 5,0 g de dapsona al etoxidiglicol y se mezcló hasta que el fármaco se disolvió completamente. El componente espesante de polímero se añadió al componente farmacéutico con mezclado, dando como resultado inmediatamente la formación de micropartículas cristalinas. Una vez que la dispersión fue homogénea, se añadieron 2,0 gramos de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% p/p para neutralizar el CARBOPOL® 980 y formar el gel.

Los procedimientos de aplicación para todos los grupos de tratamiento fueron los mismos. Los sujetos aplicaron una película delgada del tratamiento del estudio en toda la cara y frotaron suavemente hasta que desapareció completamente, después de lavar en primer lugar la cara con un limpiador convencional. Para los regímenes dos veces al día, las aplicaciones se produjeron una vez por la mañana y una vez por la noche. Para los regímenes de una vez al día, las aplicaciones se produjeron por la noche. Para el régimen de combinación, se aplicó dapsona por la mañana y MetroGel® por la noche.

Las evaluaciones de eficacia incluyeron la monitorización del recuento de lesiones inflamatorias, las puntuaciones de la Evaluación Global del Investigador (IGA), las puntuaciones de eritema y las puntuaciones de telangiectasia. Las concentraciones plasmáticas de dapsona se midieron para evaluar la exposición sistémica al tratamiento del estudio. La seguridad se evaluó mediante la monitorización de acontecimientos adversos, parámetros hematológicos y de química del suero, medicamentos concomitantes, signos vitales y síntomas locales (sequedad, picazón, escozor y quemazón).

Las tasas de éxito, basadas en los cambios de recuento de lesiones de nivel inicial y en la IGA de 5 puntos, son indicaciones directas de la respuesta al tratamiento, y se han usado en estudios recientes de otras terapias de rosácea (Wilkin *et al.*, 2004; Thiboutot *et al.*, 2003). Ambos criterios de valoración se consideran importantes y clínicamente relevantes para evaluar la eficacia de los tratamientos para la rosácea. El eritema y la telangiectasia son signos de rosácea que se evaluaron según escalas estandarizadas de 4 puntos, y los cambios inducidos por el tratamiento en estos signos se consideraron clínicamente significativos para los sujetos. Los sujetos se siguieron durante 7 días después de detener el tratamiento para monitorizar cualquier acontecimiento adverso en curso.

## Resultados

*Recuentos de lesiones inflamatorias.* El cambio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias, el cambio de porcentaje desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias y los recuentos de lesiones a lo largo del tiempo se resumieron por N, media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. Se proporcionaron resúmenes por separado para cada grupo de tratamiento y visita de estudio. Además, se proporcionaron intervalos de confianza del 95% para cada grupo de tratamiento y para la diferencia entre el control de vehículo (CV) y cada grupo de tratamiento activo.

El cambio desde el valor de nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias para cada visita de estudio se calculó restando el recuento de lesiones inflamatorias de nivel inicial de los recuentos de lesiones posteriores a la visita de estudio para cada sujeto. El cambio de porcentaje desde el nivel inicial en el recuento de lesiones inflamatorias se calculó dividiendo el recuento inicial de lesiones inflamatorias en el cambio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias y luego multiplicando por 100 para cada sujeto en cada visita de estudio.

En el nivel inicial, el recuento medio de lesiones inflamatorias para todos los grupos de tratamiento fue de 21,6. La figura 1 muestra el cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias en la población con intención de tratar (ITT) que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) por encima de la línea mandibular. Todos los grupos de tratamiento del estudio experimentaron una disminución media desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones. Cuadrados, control de vehículo; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos invertidos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; rombos, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día. En la semana 12, los sujetos tratados con MetroGel® solo o dapsona + MetroGel® experimentaron las mayores disminuciones medias desde el nivel inicial (-11,3 y -11,4 lesiones, respectivamente), mientras que los sujetos en el grupo de dapsona 1x/día experimentaron la menor disminución media desde el nivel inicial (-5,7 lesiones desde el nivel inicial). El cambio medio desde el nivel inicial en el grupo de dapsona 2x/día (-8,0 lesiones) fue mayor que el grupo de dapsona 1x/día, pero similar al grupo de CV (-8,3 lesiones), que se observó que disminuía el número de lesiones inflamatorias.

Una revisión de los resultados históricos de otras terapias aprobadas muestra que los cambios medios desde el nivel inicial en el recuento de lesiones para el grupo de dapsona 2x/día fueron similares a los de otros productos aprobados para la rosácea, incluido el gel Finacea® (ácido azelaico), 15%, Oracea® (doxiciclina) cápsulas de 40 mg, y el comparador activo en este estudio, MetroGel® (metronidazol), 1,0%. Los cambios desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias para Finacea® se notificaron como -10,7 y -8,9 (diferencias de 3,6 y 2,5 lesiones a favor del tratamiento activo con respecto al vehículo) (prospecto de Finacea®, 2005). Para Oracea®, los cambios desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones fueron de -11,8 y -9,5 (diferencias de 5,9 y 5,2 lesiones a favor del tratamiento activo con respecto al vehículo) (prospecto de Oracea®, 2006). Históricamente, los sujetos

tratados con la concentración al 1% de MetroGel® una vez al día demostraron una reducción en el recuento de lesiones desde el nivel inicial de -9,4 lesiones, con una diferencia de 5,6 lesiones con respecto al vehículo (prospecto de MetroGel®, 2005). La respuesta histórica para MetroGel® fue menor que la respuesta observada en este estudio (disminución de -11,3 lesiones desde el inicio), lo que probablemente se deba a las diferencias en las condiciones del estudio y al menor número de sujetos inscritos en este estudio. En el análisis con intención de tratar (ITT), el tratamiento con la combinación de MetroGel® y dapsona no fue diferente del tratamiento con MetroGel® solo en la semana 12 en cuanto a reducción del recuento de lesiones.

La figura 2 muestra el cambio medio de porcentaje desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias en la población con intención de tratar (ITT) que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) por encima de la línea mandibular. Todos los grupos de tratamiento del estudio experimentaron una disminución media del porcentaje desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones. Rombos, control de vehículo; cuadrados claros, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; cuadrados oscuros, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día.

*Análisis de subgrupos: sujetos con <20 lesiones (no según las reivindicaciones).* El subgrupo de sujetos con <20 lesiones en el nivel inicial se analizó independientemente del grupo ITT. Para este subgrupo, el recuento medio de lesiones inflamatorias en el nivel inicial osciló desde 13,6 lesiones hasta 14,3 lesiones en todos los grupos de tratamiento, con una media global de 14,0 lesiones. La figura 3 muestra el cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones para este subgrupo de sujetos con <20 lesiones en el nivel inicial. Rombos, control de vehículo; cuadrados claros, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; cuadrados oscuros, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día. Los sujetos en todos los grupos de tratamiento experimentaron una disminución media desde el nivel inicial en el recuento de lesiones inflamatorias. En este subgrupo en la semana 12, el MetroGel® solo 1x/día experimentó una disminución media de -7,7 lesiones; el grupo de dapsona + MetroGel® experimentó una disminución media de -7,2 lesiones; el control de vehículo (CV) experimentó una disminución media de -6,0 lesiones; y los grupos de dapsona 2x/día y dapsona 1x/día experimentaron una disminución media de -3,6 lesiones.

La figura 4 muestra el cambio porcentual promedio desde el nivel inicial en el recuento de lesiones inflamatorias en la población de subgrupos que tiene <20 lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) por encima de la línea mandibular. Todos los grupos de tratamiento del estudio experimentaron una disminución media del porcentaje desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones. Rombos, control de vehículo; cuadrados claros, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; cuadrados oscuros, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día. En la semana 12, los sujetos tratados con MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día o Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día experimentaron las mayores disminuciones medias del porcentaje desde el nivel inicial (reducciones medias del 55,3% y el 52,0% de las lesiones, respectivamente), mientras que el grupo de control de vehículo experimentó una reducción media del 41,9% de las lesiones. El grupo de dapsona 1x/día experimentó una reducción media del 27,7% de las lesiones y la dapsona 2x/día experimentó una reducción media del 23,3% de las lesiones.

*Análisis de subgrupos: sujetos con  $\geq 20$  lesiones* El subgrupo de sujetos con  $\geq 20$  lesiones en el nivel inicial se analizó independientemente del grupo ITT. El límite de 20 lesiones se escogió como el número que más se aproximaba al recuento medio de lesiones en el nivel inicial en los sujetos que ingresaron al estudio con una IGA de nivel inicial en las categorías de moderado a grave. El tamaño de este subgrupo fue relativamente grande (el 42% de la población de ITT).

Para este subgrupo, el recuento medio de lesiones inflamatorias en el nivel inicial osciló desde 28,4 lesiones hasta 33,8 lesiones en los grupos de tratamiento, con una media global de 32,1 lesiones. La figura 5 muestra el cambio medio desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones para este subgrupo de sujetos con  $\geq 20$  lesiones en el nivel inicial. Cuadrados, control de vehículo; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos invertidos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; rombos, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día. Los sujetos en todos los grupos de tratamiento experimentaron una disminución media desde el nivel inicial en el recuento de lesiones inflamatorias que fue mayor que la disminución media global para la población ITT. En este subgrupo, los grupos de dapsona 2x/día, MetroGel® y dapsona + MetroGel® experimentaron las disminuciones medias más altas en la semana 12 (-15,5, -15,5 y -15,6 lesiones respectivamente). Los grupos de dapsona 1x/día y CV, respectivamente, experimentaron disminuciones medias de -9,3 y -11,6 lesiones. Al comparar la dapsona 2x/día y los grupos de control de vehículo, hubo una diferencia de 3,9 lesiones en la disminución media desde el nivel inicial a favor de la dapsona, similar a las diferencias entre el activo y el vehículo para otros tratamientos aprobados (tal como se describió anteriormente).

La figura 6 muestra el cambio medio de porcentaje desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias en la población de subgrupos que tienen  $\geq 20$  lesiones inflamatorias (pápulas y/o pústulas) por encima de la línea mandibular. Todos los grupos de tratamiento del estudio experimentaron una disminución media del porcentaje desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones. Rombos, control de vehículo; cuadrados claros, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; cuadrados oscuros, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día. En la semana 12, los sujetos tratados con dapsona

2x/día, MetroGel® 1x/día y dapsona + MetroGel® experimentaron las mayores disminuciones medias del porcentaje desde el nivel inicial (el 58,4%, el 46,6% y el 45,0% de reducción de las lesiones, respectivamente) mientras que los sujetos en el grupo de dapsona 1x/día experimentaron la menor disminución media del porcentaje desde el nivel inicial (disminución del 20,9% de las lesiones desde el nivel inicial). El cambio medio de porcentaje desde el nivel inicial en el grupo de control de vehículo fue del 42,3%.

Éxito de IGA. La puntuación de IGA y la tasa de éxito de IGA se resumieron mediante frecuencias y porcentajes. La tasa de éxito se definió como la razón de sujetos con una puntuación de 0 (normal) o 1 (casi normal) y al menos una mejora de 2 puntos desde el nivel inicial en la escala Evaluación Global del Investigador (IGA) de 5 puntos de la gravedad de la enfermedad. Además, se calcularon intervalos de confianza del 95% para la tasa de éxito de la IGA para cada grupo de tratamiento y para la diferencia entre CV y cada grupo de tratamiento activo.

En el nivel inicial, la mayoría de los sujetos tenían una puntuación de IGA de moderada (el 62% para todos los sujetos combinados). La distribución de las puntuaciones de IGA cambió hacia la mejora tan pronto como la semana 2 para todos los tratamientos del estudio, donde los porcentajes de sujetos con puntuaciones de moderada o grave disminuyeron y los porcentajes de sujetos con puntuaciones de leve o casi normal aumentaron. La figura 7 muestra la tasa de éxito de IGA durante el transcurso del estudio en la población con intención de tratar (ITT) que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias. En la semana 12, aproximadamente de un tercio a la mitad de los sujetos inscritos en cada grupo tenían una puntuación de IGA de normal (del 5,1% al 19,7%) o casi normal (del 25,0% al 33,8%). Rombos, control de vehículo; cuadrados claros, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; cuadrados oscuros, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día.

La figura 8 resume la tasa de éxito de IGA en la semana 12 en la población con intención de tratar (ITT) que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias. A las 12 semanas, la tasa de éxito fue más alta en el grupo de dapsona + MetroGel® (39,5%) y más baja en el grupo de dapsona 1x/día (24,1%). La tasa de éxito en el grupo de dapsona 2x/día fue mayor que el grupo de dapsona 1x/día, pero la tasa fue muy similar al CV (el 27,4% y el 27,5%, respectivamente). El grupo de tratamiento combinado experimentó un éxito mayor que el MetroGel® solo (32,5%) o la dapsona 1x/día (24,1%).

*Análisis de subgrupos: sujetos con <20 lesiones (no según las reivindicaciones).* En el nivel inicial, el 56% de los sujetos con <20 lesiones tenían una puntuación moderada en la IGA, mientras que el 41% tenía una puntuación leve en la IGA. La distribución de las puntuaciones de IGA en sujetos con <20 lesiones en el nivel inicial cambió hacia una mejora durante las 12 semanas para todos los tratamientos del estudio. La figura 9 muestra la tasa de éxito de IGA durante el transcurso del estudio en sujetos con <20 lesiones. Rombos, control de vehículo; cuadrados claros, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; cuadrados oscuros, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día. En la semana 12, aproximadamente del 40% al 60% de los sujetos inscritos en cada grupo tenían una puntuación de IGA de normal (del 4,0% a 26,3%) o casi normal (del 29,8% al 42,0%).

*Análisis de subgrupos: sujetos con  $\geq 20$  lesiones.* En el nivel inicial, la mayoría de los sujetos con  $\geq 20$  lesiones tenían una puntuación moderada en la IGA (70%). Similar al análisis de ITT, la distribución de puntuaciones de IGA en sujetos con  $\geq 20$  lesiones en el nivel inicial cambió hacia una mejora tan pronto como la semana 2 para todos los tratamientos del estudio, donde los porcentajes de sujetos con puntuaciones de moderada o grave disminuyeron y los porcentajes de sujetos con puntuaciones de leve o casi normal aumentaron. La figura 10 muestra la tasa de éxito de IGA durante el transcurso del estudio en sujetos con  $\geq 20$  lesiones. En la semana 12, aproximadamente de un tercio a la mitad de los sujetos inscritos en cada grupo tenían una puntuación de IGA de normal (del 6,5% al 13,2%) o casi normal (del 17,2% al 29,7%). Rombos, control de vehículo; cuadrados claros, Aczone™ (dapsona al 5%) 2x/día; triángulos, Aczone™ (dapsona al 5%) 1x/día; cuadrados oscuros, MetroGel® (metronidazol al 1%) 1x/día; círculos, Aczone™ 1x/día + MetroGel® 1x/día.

La figura 11 resume la tasa de éxito de IGA para este subgrupo en la semana 12. El porcentaje de sujetos con  $\geq 20$  lesiones que tuvieron éxito en el tratamiento en la semana 12 fue más alto en el grupo de dapsona + MetroGel® (39,5%) y más bajo en el grupo de CV (21,2%). Las tasas de éxito fueron mejores en el grupo de dapsona 2x/día (32,3%) que en el grupo de dapsona 1x/día (24,1%) o el CV (21,2%), equivalente a una diferencia del 11,1% a favor del tratamiento con dapsona 2x/día. Al comparar el grupo de dapsona + MetroGel® con el grupo de MetroGel® solo, hubo una mayor tasa de éxito para el tratamiento combinado (el 39,5% en comparación con el 29,7%).

Evaluación de eritema. Las puntuaciones de la evaluación del eritema se resumieron mediante frecuencias y porcentajes. El eritema se calificó según la escala estandarizada mostrada en la tabla 2, en el día 0 (nivel inicial) y las semanas 2, 4, 8 y 12.

Tabla 2. Evaluación del eritema

Puntuación	Gravedad	Descripción
0	Ausente	Sin eritema perceptible.

1	Leve	Ligero eritema con afectación central restringida o cara completa generalizada.
2	Moderada	Eritema pronunciado con o bien afectación central restringida o bien cara completa generalizada.
3	Grave	Eritema intenso o tonalidad rojo púrpura con afectación central restringida o cara completa generalizada.

En el nivel inicial, todos los sujetos tenían al menos un eritema leve presente (del 16,5% al 23,8%) presentando la mayoría eritema moderado (del 60,0% al 70,9%). En general, las puntuaciones de eritema mejoraron en la totalidad del estudio, no presentando del 4,8% al 9,2% de los sujetos eritema en la semana 12. No hubo diferencias congruentes en la distribución de puntuaciones de eritema entre los grupos de tratamiento del estudio.

*Análisis de subgrupos: sujetos con  $\geq 20$  lesiones.* Para el subgrupo de sujetos con  $\geq 20$  lesiones, el eritema fue predominantemente moderado en el nivel inicial. La distribución de las puntuaciones de eritema tendió a cambiar hacia la mejora a medida que el estudio progresó en todos los grupos de tratamiento. En la semana 12, aproximadamente la mitad de los sujetos en cada grupo habían mejorado a una puntuación de ausente (del 3,2% al 9,1%) o leve (del 31,6% al 51,4%) a partir de moderada en su mayoría en el nivel inicial (del 58,1% al 82,8%). No hubo diferencias congruentes entre los grupos de tratamiento.

Evaluación de la telangiectasia. Las puntuaciones de la evaluación de la telangiectasia se resumieron mediante frecuencias y porcentajes. La telangiectasia se calificó según la escala estandarizada mostrada en la tabla 3 en el día 0 (línea de base) y las semanas 2, 4, 8 y 12.

Tabla 3. Evaluación de la telangiectasia

Puntuación	Gravedad	Descripción
0	Ausente	Sin telangiectasia perceptible.
1	Leve	Afectación de la nariz.
2	Moderada	Afectación de la nariz y la región infraorbital.
3	Grave	Afectación de la nariz, la región infraorbital y otras zonas de la cara.

En el nivel inicial, la telangiectasia fue predominantemente moderada (del 41,7% al 57,5% de los sujetos). En la totalidad del estudio, hubo un pequeño cambio hacia la mejora de la telangiectasia, demostrado por un aumento de los porcentajes de sujetos con telangiectasia ausente o leve y disminuciones de los porcentajes de sujetos con telangiectasia moderada o intensa. En la semana 12, aproximadamente la mitad de los sujetos de cada grupo tenían o bien ausencia (del 13,1% al 19,7%) o bien telangiectasia leve (del 34,2% al 43,8%). No hubo diferencias congruentes en la distribución de las puntuaciones de telangiectasia entre los grupos de tratamiento del estudio.

*Análisis de subgrupos: sujetos con  $\geq 20$  lesiones.* En el nivel inicial, la puntuación de telangiectasia fue predominantemente leve en sujetos con  $\geq 20$  lesiones en el grupo de dapsona 2x/día (51,6%) y moderada (del 48,3% al 63,6%) para otros tratamientos. Este patrón aún era evidente en la semana 12; sin embargo, los porcentajes de sujetos con telangiectasia moderada o intensa generalmente disminuyeron, mientras que los porcentajes de sujetos con telangiectasia leve o ausente aumentaron generalmente.

Acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos en el sitio de aplicación fueron el tipo más común de acontecimiento adverso informado. La mayoría de los acontecimientos adversos en el sitio de aplicación (sequedad, picazón, escozor y quemazón) son signos y síntomas de rosácea que se solicitaron y puntuaron usando el sistema de clasificación estandarizado que se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Evaluación de síntomas locales (sequedad, picazón, escozor y quemazón)

Puntuación	Gravedad	Descripción
0	Ausente	Ninguno
1	Leve	Apenas perceptibles
2	Moderada	Definitivamente presentes
3	Grave	Marcados, intensos

El acontecimiento adverso más frecuente en el sitio de aplicación fue la sequedad, que se produjo con una frecuencia similar entre los grupos de tratamiento del estudio (del 32,5% al 36,7%) y fue normalmente de intensidad leve a moderada. Otros acontecimientos adversos en el sitio de aplicación fueron dolor (del 8,0% al 29,1%),

quemazón (del 10,7% al 27,8%), prurito (del 8,0% al 22,8%) y eritema (del 9,1% al 13,9%). La frecuencia de estos acontecimientos adversos en el sitio de aplicación fue numéricamente menor en los grupos tratados con MetroGel® solo o MetroGel® + dapsona en comparación con los grupos tratados solo con dapsona o control de vehículo. Para todos los grupos, la intensidad del dolor, la quemazón y el prurito en el sitio de aplicación fue principalmente leve, mientras que la intensidad del eritema en el sitio de aplicación fue mayormente de moderada a intensa. La mayor intensidad del eritema en el sitio de la aplicación en comparación con otros signos/síntomas de rosácea puede explicarse por la presencia de eritema en el nivel inicial (que en su mayoría fue moderado) como parte de las características subyacentes de la rosácea, mientras que otros signos y síntomas locales estuvieron mayormente ausentes o fueron leves.

Los trastornos cutáneos y subcutáneos se produjeron con una frecuencia que oscilaba desde el 12,0% hasta el 20,8%. La frecuencia fue mayor en el grupo de MetroGel® (20,8%) en comparación con otros grupos (del 12,0% al 17,7%). La telangiectasia, notificada como un empeoramiento de la telangiectasia en el nivel inicial que era parte de la rosácea subyacente del sujeto, fue el único acontecimiento adverso que se produjo con una frecuencia superior al 1% (del 10,8% al 14,3%). La incidencia de telangiectasia fue ligeramente mayor en los grupos tratados con MetroGel® o MetroGel® + dapsona que en el grupo tratado con vehículo o solo dapsona.

Niveles plasmáticos de dapsona en sangre. Las cantidades de dapsona y metabolitos N-acetil-dapsona y N-hidroxilamina-dapsona en plasma se midieron en el nivel inicial, la semana 2, la semana 4 y la semana 12 del estudio. Las concentraciones plasmáticas medias de dapsona y metabolitos fueron bajas en los grupos de tratamiento del estudio que usaron Aczone™ en todos los puntos de tiempo medidos en el estudio. Las concentraciones plasmáticas medias más altas se observaron en la semana 2, en la que los sujetos tenían una concentración media de dapsona de 10,6 ng/ml, 7,0 ng/ml y 6,1 ng/ml en el grupo de Aczone™ 2x/día, grupo de Aczone™ 1x/día y el grupo de Aczone™ + MetroGel, respectivamente. La concentración plasmática máxima de dapsona observada en cualquier sujeto fue de 87,43 ng/ml, en la semana 2 (grupo de Aczone™ 2x/día). Las concentraciones plasmáticas de N-acetil-dapsona también fueron más altas en la semana 2 (medias de 4,9, 3,1 y 2,9 ng/ml en los grupos de Aczone™ 2x/día, Aczone™ 1x/día y combinación, respectivamente). Las concentraciones plasmáticas del metabolito de hidroxilamina, que se cree que es el factor principal asociado con las toxicidades hematológicas de la dapsona, fueron mucho más bajas que las del original (valores medios <1 ng/ml en todos los grupos tratados con Aczone™, el máximo en cualquier sujeto que use Aczone™ 2x/día fue de 6,7 ng/ml).

En sujetos tratados con la combinación de Aczone™ y MetroGel, los niveles plasmáticos de dapsona y metabolitos fueron similares a o inferiores que los de sujetos tratados con la misma cantidad de Aczone™ solo (1x/día), lo que sugiere que no hay interacciones farmacocinéticas entre estos dos fármacos.

Se sabe que los sujetos con deficiencia de G6PD tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidades hematológicas relacionadas con la dapsona tras el uso oral de dapsona. En este estudio, 1 sujeto con deficiencia de G6PD fue inscrito y tratado con Aczone™ (1x/día). Cuando se midió en las semanas 2, 4 y 12, los niveles plasmáticos de dapsona del sujeto fueron aproximadamente de 11 a 12 ng/ml y los niveles de hidroxilamina <1 ng/ml. Los datos de laboratorio del sujeto no revelan ningún cambio desde el nivel inicial durante el transcurso del estudio, a excepción de la glucemia no en ayunas ligeramente elevada en la semana 4 y los recuentos de monocitos ligeramente bajos en las semanas 2 y 4 que no se consideraron clínicamente significativos. No hubo cambios en ningún parámetro hematológico. Además, no se informaron acontecimientos adversos indicativos de toxicidad sistémica por dapsona; este sujeto solo informó acontecimientos adversos leves y transitorios en el sitio de aplicación.

La exposición sistémica a la dapsona y sus metabolitos fue baja en todos los puntos de tiempo del estudio. Se mostraron valores medios similares para hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, recuento de reticulocitos, bilirrubina total, haptoglobina y LDH entre el nivel inicial y la semana 12 en todos los grupos de tratamiento. No hubo cambios generales en ningún parámetro químico o hematológico observado durante el estudio. Estos hallazgos demuestran la baja incidencia de acontecimientos adversos sistémicos con el uso de dapsona tópica y respaldan la seguridad del uso de dapsona tópica, así como la dapsona en combinación con MetroGel®, en sujetos con rosácea papulopustulosa.

#### Descripción

Se investigó la eficacia de la dapsona en el tratamiento de sujetos con rosácea papulopustulosa. Se emplearon dos regímenes de dosificación de dapsona sola (1x/día y 2x/día), al igual que un régimen de dapsona + MetroGel® (1x/día). El estudio se controló con el vehículo de dapsona aplicado 2x/día (CV) y con MetroGel® solo (aplicado 1x/día).

Las características del nivel de inicial fueron generalmente similares en todos los grupos de tratamiento del estudio, excepto que el porcentaje de pacientes que tenían telangiectasia severa en el nivel inicial fue más variable (6% en los grupos vehículo y MetroGel®, 20% y 15% en la dapsona 2x/día y 1x/día respectivamente, y 17% en el grupo de dapsona + MetroGel®).

Todos los grupos de tratamiento experimentaron una disminución media desde el nivel inicial en los recuentos de

lesiones. En la semana 12, los sujetos tratados con MetroGel® solo o dapsona + MetroGel® experimentaron las mayores disminuciones medias desde el nivel inicial en los recuentos de lesiones (-11,3 y -11,4 lesiones, respectivamente), mientras que los sujetos en el grupo de dapsona 1x/día experimentaron la menor disminución media desde el nivel inicial (-5,7 lesiones). El cambio medio desde el nivel inicial en el grupo de dapsona 2x/día (-8,0 lesiones) fue mayor que el grupo de dapsona 1x/día, pero similar al grupo de control de vehículo (CV) (-8,3 lesiones).

Las tasas de éxito, definidas como una puntuación de normal o casi normal con al menos 2 puntos de mejora en una escala de IGA de 5 puntos, mostraron que más sujetos tratados con dapsona 2x/día tuvieron éxito (27,4%) que los sujetos tratados con dapsona 1x/día (24,1%), pero no hubo diferencia con el CV (27,5%). La tasa de éxito para el tratamiento combinado de dapsona + MetroGel® fue mayor que la de MetroGel® sola (tasa de éxito del 39,5% en comparación con el 32,5%).

Se evaluaron el eritema y la telangiectasia, usando un sistema de clasificación estandarizado de 4 puntos. Tanto el eritema como la telangiectasia mejoraron, aunque no de manera sustancial, en todos los grupos de tratamiento del estudio en la semana 12. No hubo diferencias evidentes en el eritema y la telangiectasia entre los grupos de tratamiento.

*Análisis de subgrupos: sujetos con  $\geq 20$  lesiones en el nivel inicial.* Los sujetos con  $\geq 20$  lesiones en todos los grupos de tratamiento experimentaron una disminución media mayor desde el nivel inicial en el recuento de lesiones inflamatorias que la disminución media global para la población ITT que tiene  $\geq 10$  lesiones inflamatorias y el subgrupo que tiene  $<20$  lesiones inflamatorias. Este resultado fue sorprendente porque se esperaba que una forma más leve de la enfermedad mostrara resultados de tratamiento similares o mejorados en comparación con una forma más grave de la enfermedad. En este subgrupo de sujetos con  $\geq 20$  lesiones, los grupos de dapsona 2x/día, MetroGel® y dapsona + MetroGel® experimentaron las disminuciones medias más altas en la semana 12 (-15,5, 15,5 y -15,6 lesiones respectivamente, correspondientes al 58,4%, el 46,6% y el 45,0% de reducción desde el nivel inicial en las lesiones, respectivamente). El grupo de CV experimentó una disminución media de -11,6 lesiones (una disminución del 42,3%) y el grupo de dapsona 1x/día experimentó una disminución media de -9,3 lesiones (una disminución del 20,9% de las lesiones desde el nivel inicial) a las 12 semanas. Al comparar los grupos de dapsona 2x/día y CV, hubo una diferencia de 3,9 lesiones en la disminución media desde el nivel inicial a favor de la dapsona.

En el subgrupo de  $\geq 20$  lesiones, el éxito en la semana 12 fue más alto en el grupo de dapsona + MetroGel® (39,5%) y más bajo en el grupo de CV (21,2%). Las tasas de éxito fueron mejores en el grupo de dapsona 2x/día (32,3%) que en el grupo de dapsona 1x/día (24,1%) o el grupo de CV (21,2%), equivalente a una diferencia del 11,1% a favor del tratamiento con dapsona 2x/día. Al comparar el grupo de dapsona + MetroGel® con el grupo de MetroGel® solo, hubo una mayor tasa de éxito para el tratamiento combinado (el 39,5% en comparación con el 29,7%)

La exposición sistémica a la dapsona y sus metabolitos fue baja en todos los puntos de tiempo del estudio. El tratamiento con dapsona fue seguro y bien tolerado en sujetos con rosácea papulopustulosa. La mayoría de los acontecimientos adversos se encontraron en el sitio de aplicación, fueron leves y fueron transitorios. Los acontecimientos adversos sistémicos fueron poco frecuentes y generalmente indicativos de resfriado común o gripe. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron acontecimientos en el lugar de la aplicación, incluyendo sequedad, dolor, quemazón, prurito y eritema, que también son signos y síntomas conocidos de la rosácea.

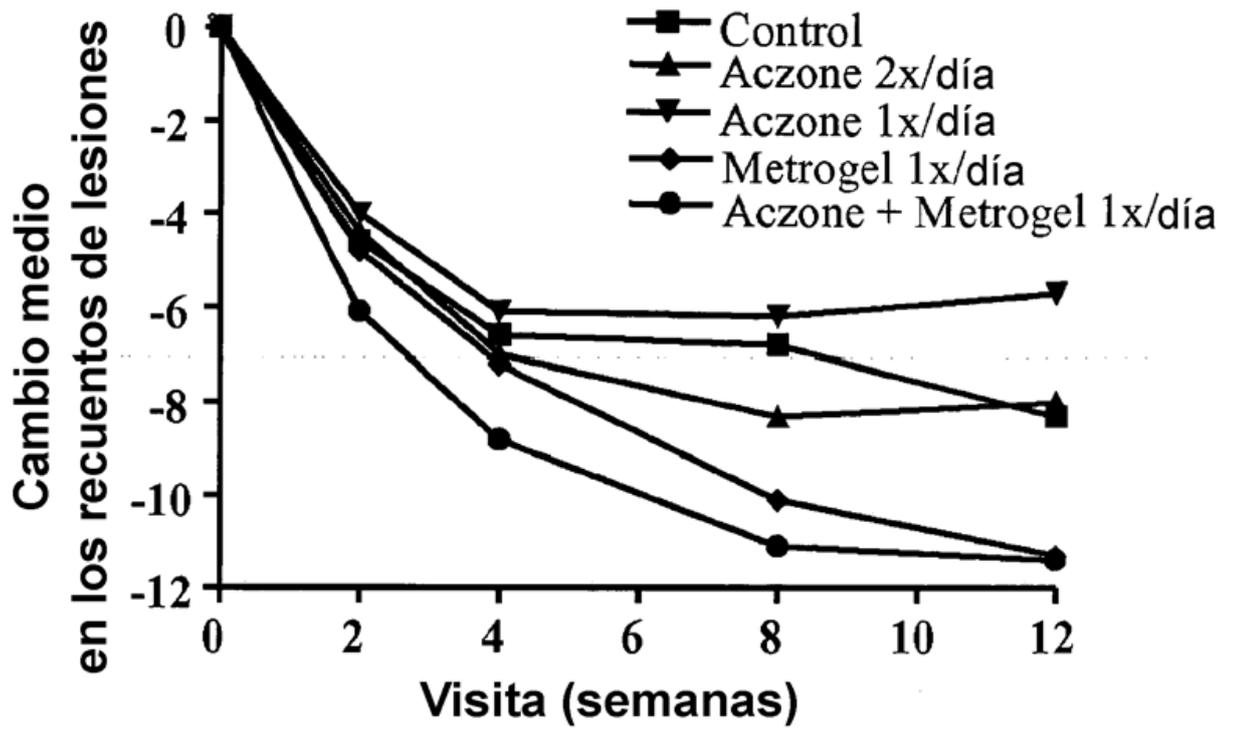
#### **Bibliografía**

1. Bikowski JB, Goldman MP. Rosacea: where are we now? J Drugs Dermatol. Mayo-junio de 2004;3(3):251-61.
2. Bormann G, Gaber M, Fischer M, y Marsch WC. Dapsone in Rosacea Fulminans. J Eur Acad Derm. 2001;15:465-467
3. Borrie P. Rosacea with special reference to its ocular manifestations. Br J Ophthalmol. 1953;65:458.
4. Bose SK. Association of Melkersson-Rosenthal Syndrome with Rosacea. J Derm. 1996;23:902-904.
5. Buechner SA. Rosacea: an update. Dermatology. 2005;210(2):100-8.
6. Coleman MD, Pahal KK, Gardiner JM. The effect of acetylation and deacetylation on the disposition of dapsone and monoacetyl dapsone hydroxylamines in human erythrocytes in-vitro. J Pharm Pharmacol. Abril de 1996;48(4):401-6.
7. Coleman MD, Smith JK, Perris AD, Buck NS, Seydel JK. Studies on the inhibitory effects of analogues of dapsone on neutrophil function in-vitro. J Pharm Pharmacol. Enero de 1997;49(1):53-7.
8. Dahl, MV. Rosacea subtypes: a treatment algorithm. Cutis. 2004;74 (supl. 3):21-27.

9. DeGowin RL. A review of therapeutic and hemolytic effects of dapsone. Arch Intern Med. Agosto de 1967;120(2):242-8.
- 5 10. Del Rosso JQ, Wolf JE, Jr., Leyden J, Millikan LE, Odom RB, Shalita A. The treatment of rosacea. Cutis. 2004;73(1 supl.):34-6.
11. Finacea® (gel de ácido azelaico), 15%. Prospecto. Intendix, mayo de 2005.
- 10 12. Jenkins MA, Brown SI, Lempert SL, *et al.* Ocular rosacea. Am J Ophthalmol. 1979;88:618-622.
13. Jollow DJ, Bradshaw TP, McMillan DC. Dapsone-induced hemolytic anemia. Drug Metab Review. 1995;27:107-124.
- 15 14. Khokhar O, Khachemoune A. A case of granulomatous rosacea: sorting granulomatous rosacea from other granulomatous diseases that affect the face. Dermatol Online J. 2004 Jul 15;10(1):6.
- 15 15. Krause MH, Torricelli R, Kundig T, Trueb RM, Hafner J. Dapsone in granulomatous rosacea [en alemán]. Der Hautarzt. 1997;48(4):246-248.
- 20 16. MetroGel® (gel de metronidazol), 1,0%. Prospecto. Galderma Laboratories, junio de 2005.
17. Nase G. New Rosacea Treatments Offer Hope to Rosacea Sufferers. Dermatology Times, 1 de agosto de 2005 (en [http://www.drnase.com/articles\\_future\\_treatments.htm](http://www.drnase.com/articles_future_treatments.htm))
- 25 18. Oracea™ (doxiciclina, cápsulas USP), 40 mg. Prospecto. CollaGenex. Mayo de 2006.
19. PelleMT. Rosacea therapy update. Adv Dermatol. 2003;19:139-170.
- 30 20. Prendiville JS, Logan RA, Russell-Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. Clin Exp Dermatol. 1988;13:67-71.
21. Ross CM. The treatment of acne vulgaris with dapsone. Br J Dermatol. Octubre de 1961;73:367-70.
- 35 22. Shalita A, Leyden J. Mechanism-based selection of pharmacologic agents for rosacea. Cutis. 2004;73(1 supl.): 15-18.
23. Sibenge S and Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex follicularum*. J Am Acad Dermatol. 1992;26:590-593.
- 40 24. Starr PAH, McDonald A. Oculocutaneous aspects of rosacea. Proc R Soc Med. 1969;62:9.
25. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. 1: Curr Opin Ophthalmol. Diciembre de 2004;15(6):499-502.
- 45 26. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. J Am Acad Dermatol. 2003;48(6):836-45.
- 50 27. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, *et al.* Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):584-7.
28. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, *et al.* Standard grading system for rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004;50(6):907-912.
- 55 29. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. J Am Acad Dermatol. 2001; 45:420-34.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende dapsona y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de la rosácea papulopustulosa, en la que el paciente tiene 20 o más lesiones papulopustulosas antes del tratamiento, y en la que el método comprende administrar la composición por vía tópica dos veces al día.
- 10 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 5% de dapsona, aproximadamente el 0,85% de carbómero 980, aproximadamente el 25% de monoetil éter de dietilenglicol (DGME), aproximadamente el 0,2% de metilparabeno, aproximadamente el 0,2% de hidróxido de sodio y aproximadamente el 68,75% de agua purificada.
- 15 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es un gel acuoso semisólido.
- 20 4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es una crema, loción, suspensión, pomada o aerosol.
- 25 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende además un agente espesante, un disolvente orgánico, un conservante o un agente base.
- 30 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende del 0,5% al 10% de dapsona.
- 35 7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la dapsona está presente tanto en un estado microparticulado como en un estado disuelto.
8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que la dapsona microparticulada es un precipitado cristalino.
9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que la dapsona microparticulada es un precipitado amorfo.
10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende además uno o más de un antioxidante, un perfume, un colorante y un protector solar.



*FIG. 1*

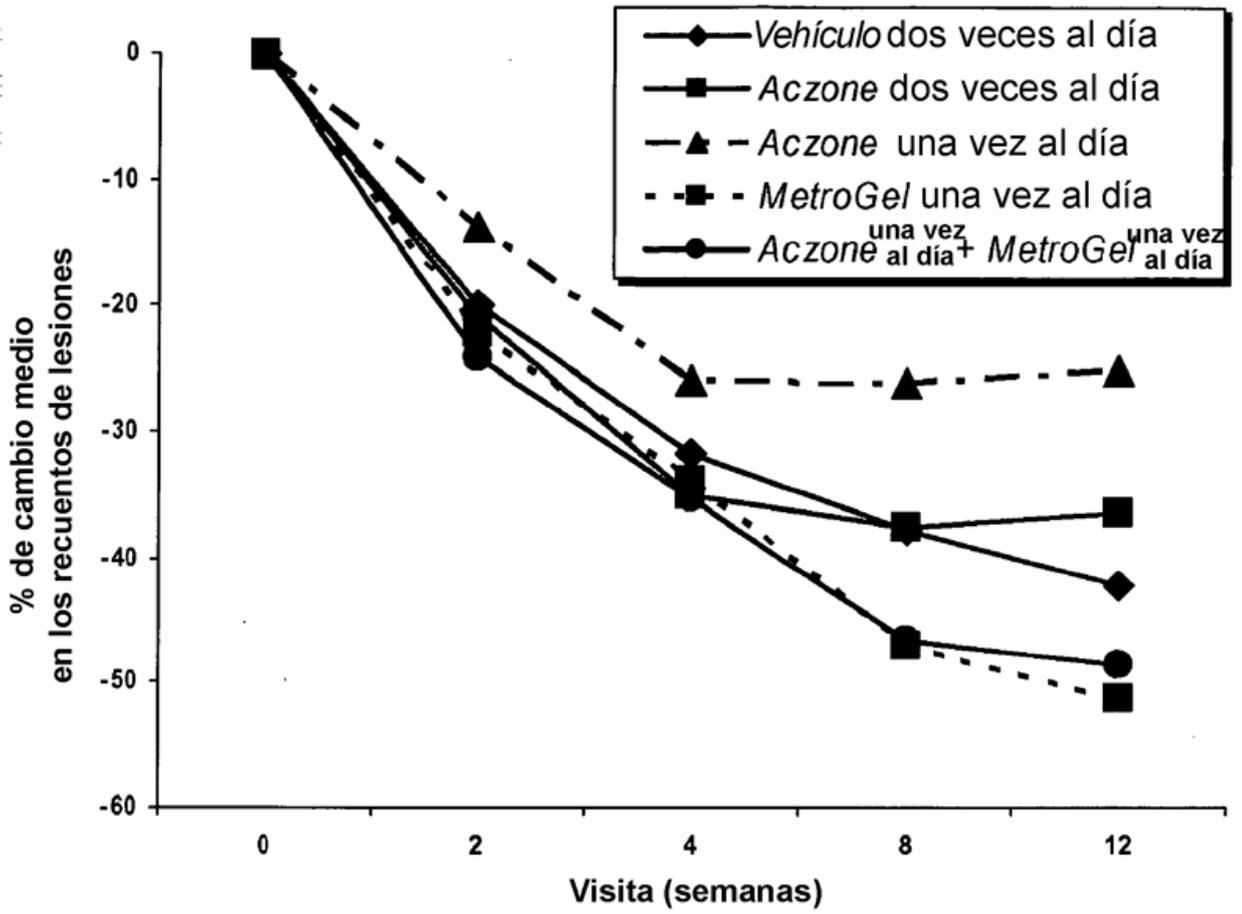


FIG. 2

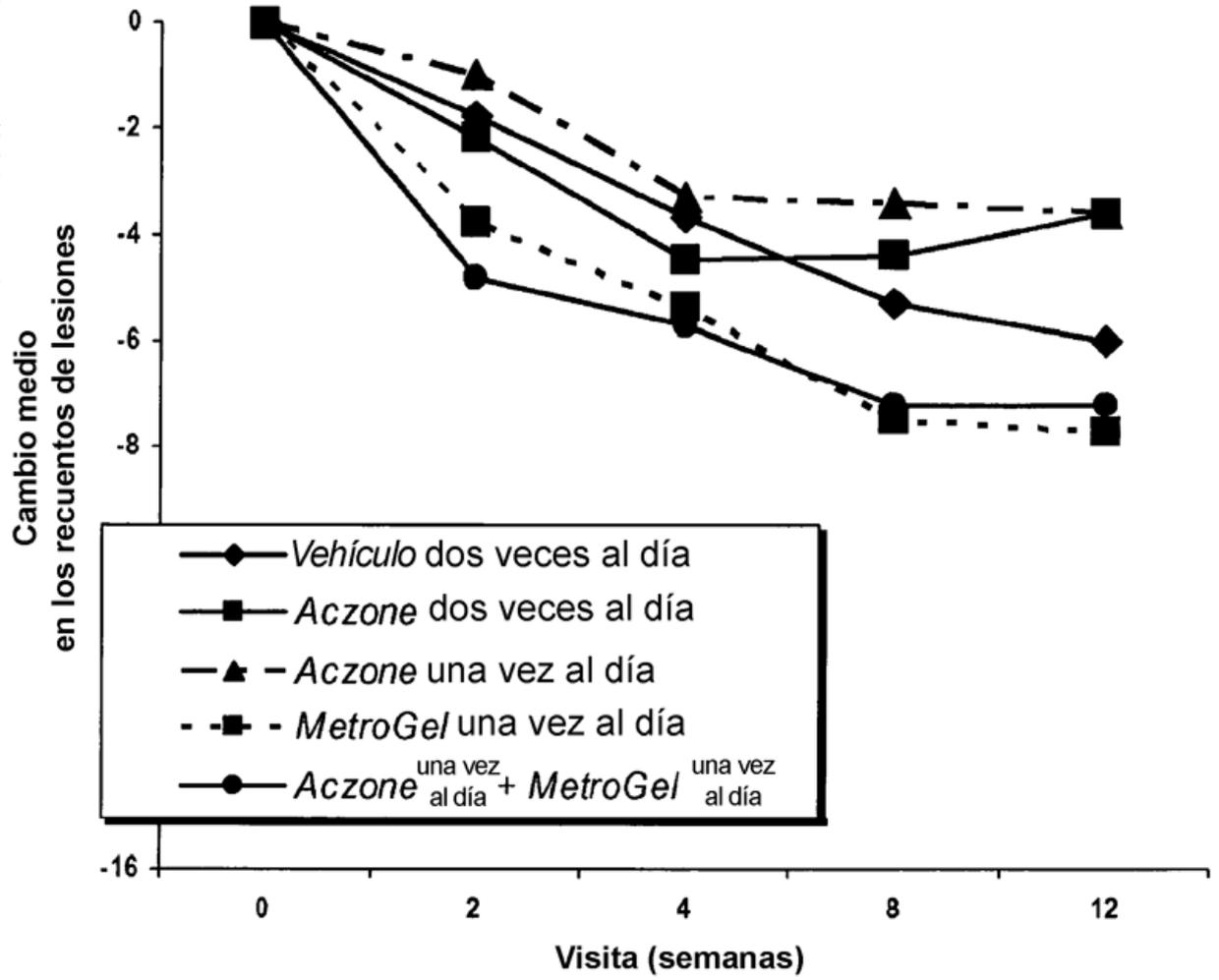


FIG. 3

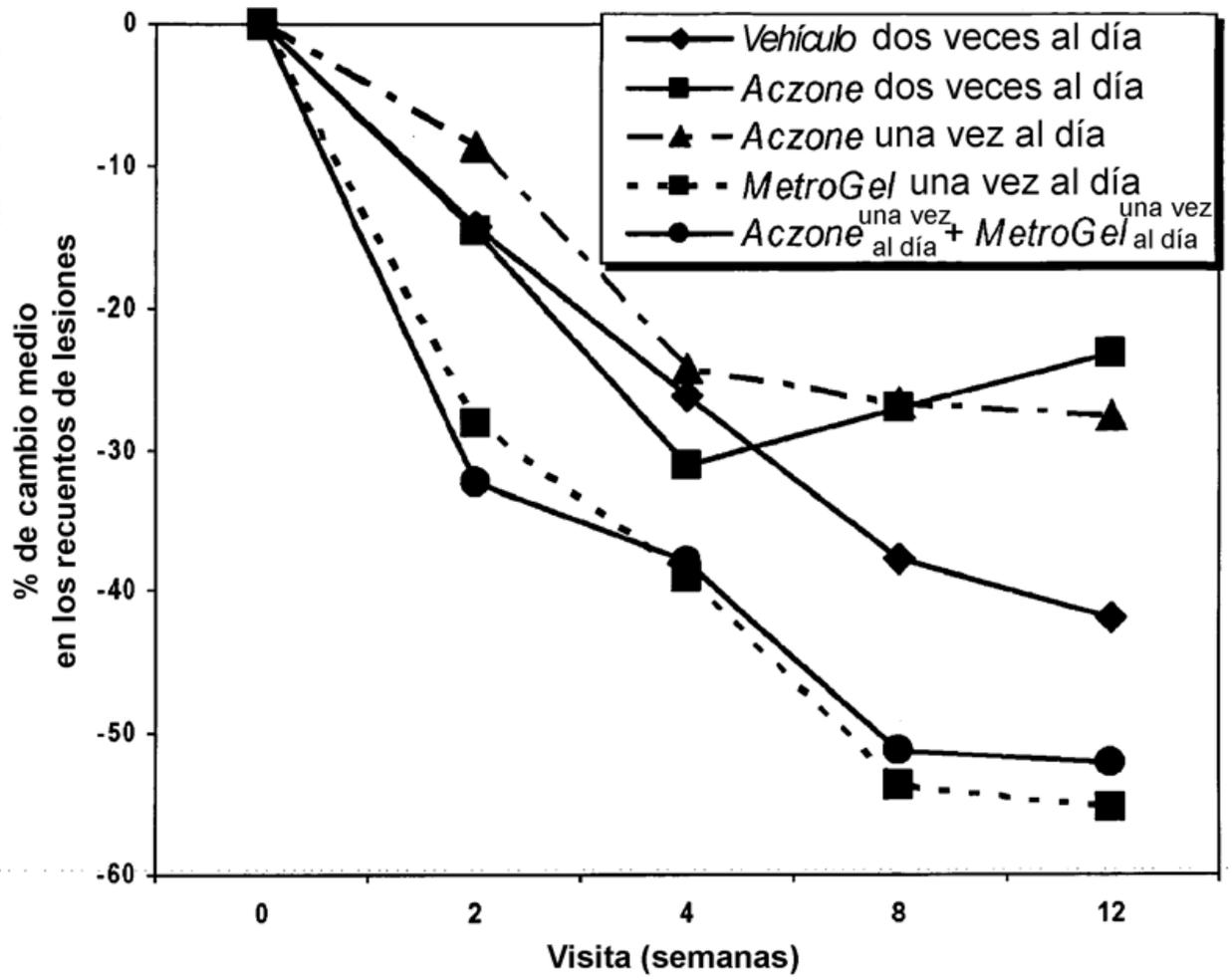


FIG. 4

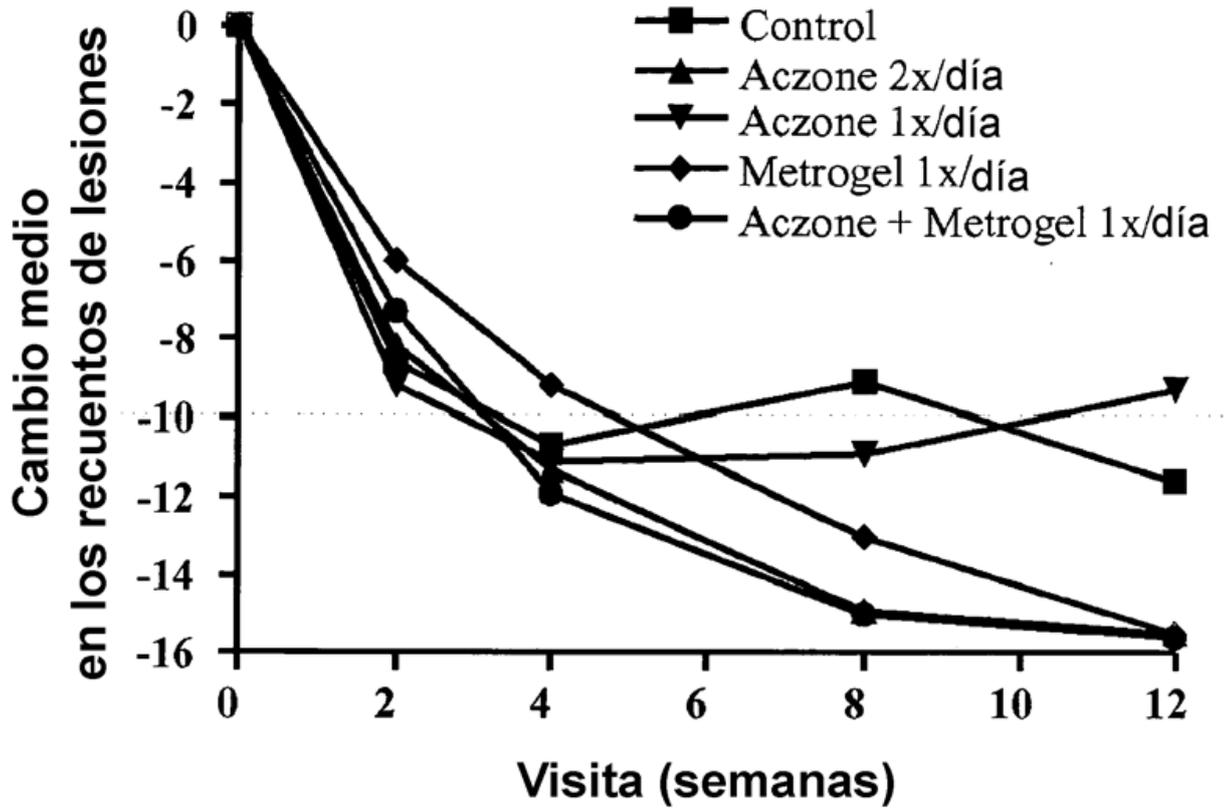


FIG. 5

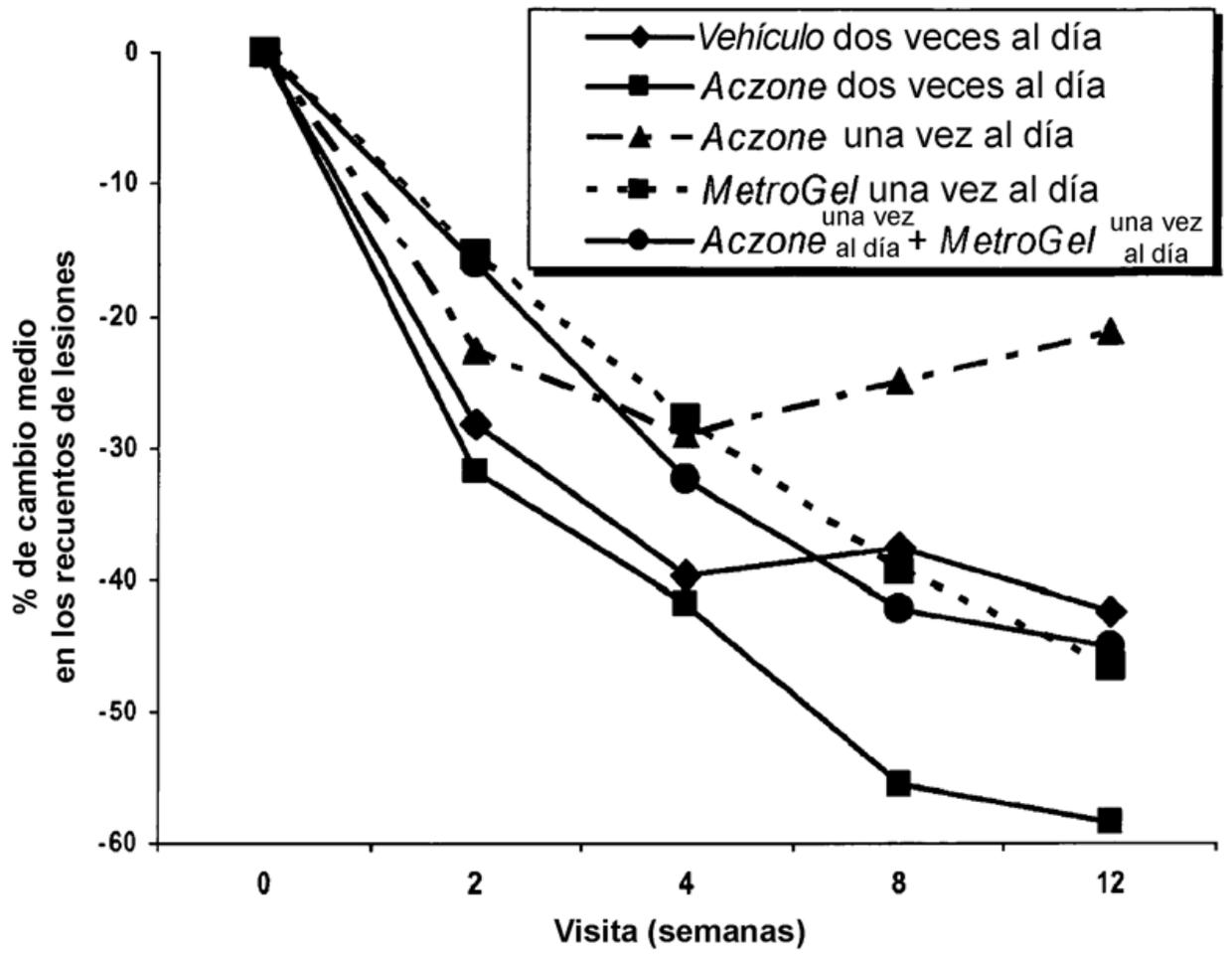


FIG. 6

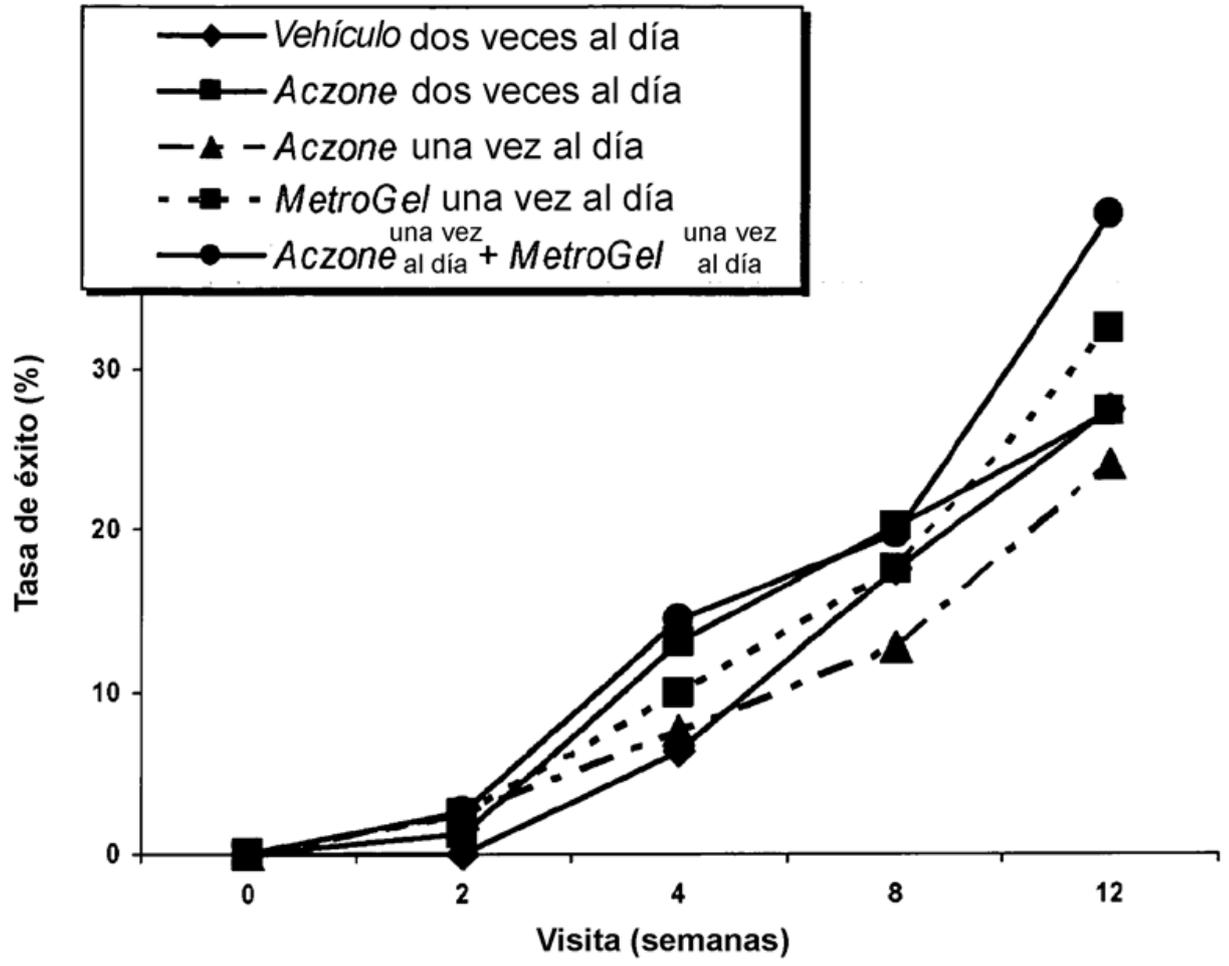
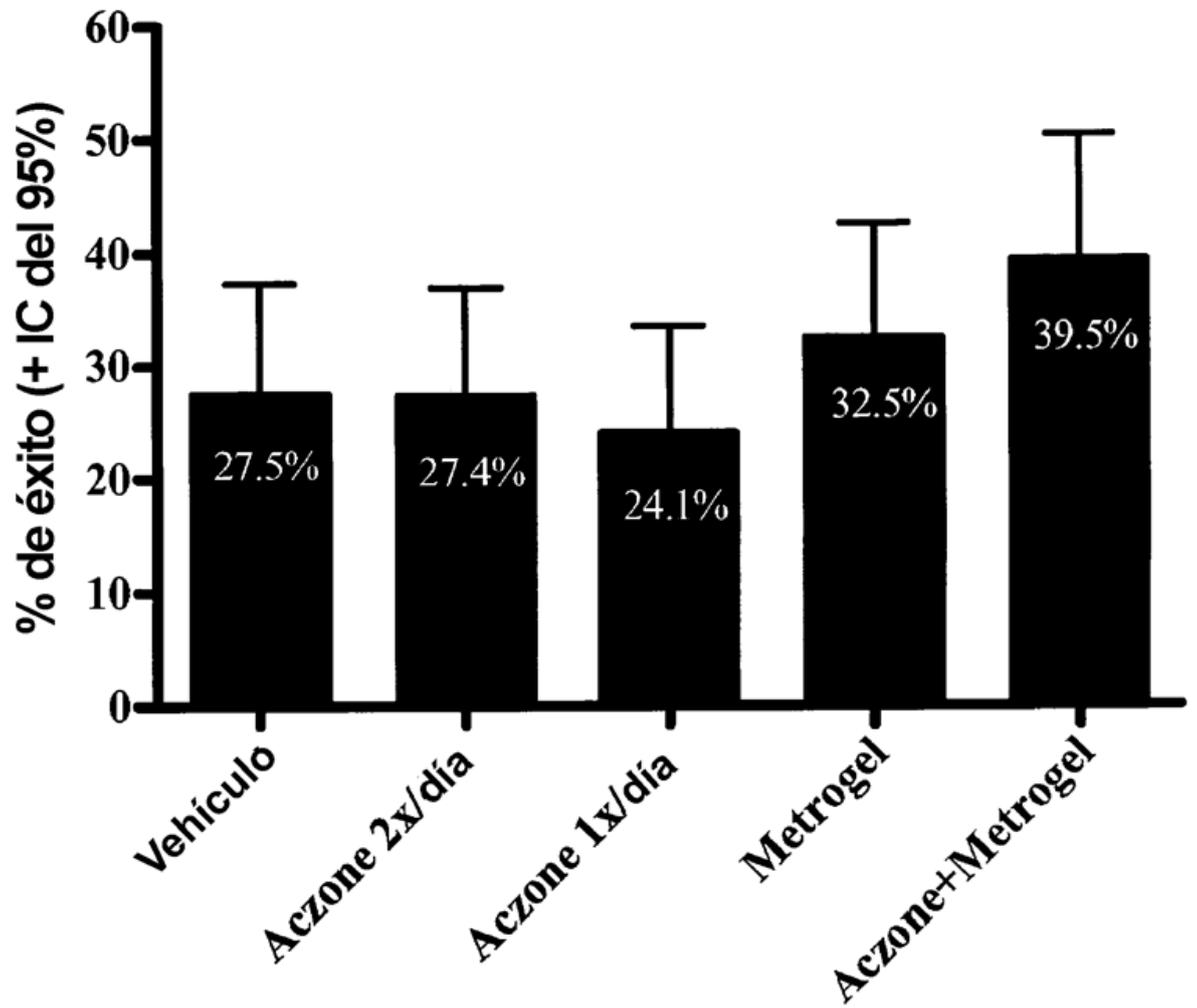


FIG. 7



*FIG. 8*

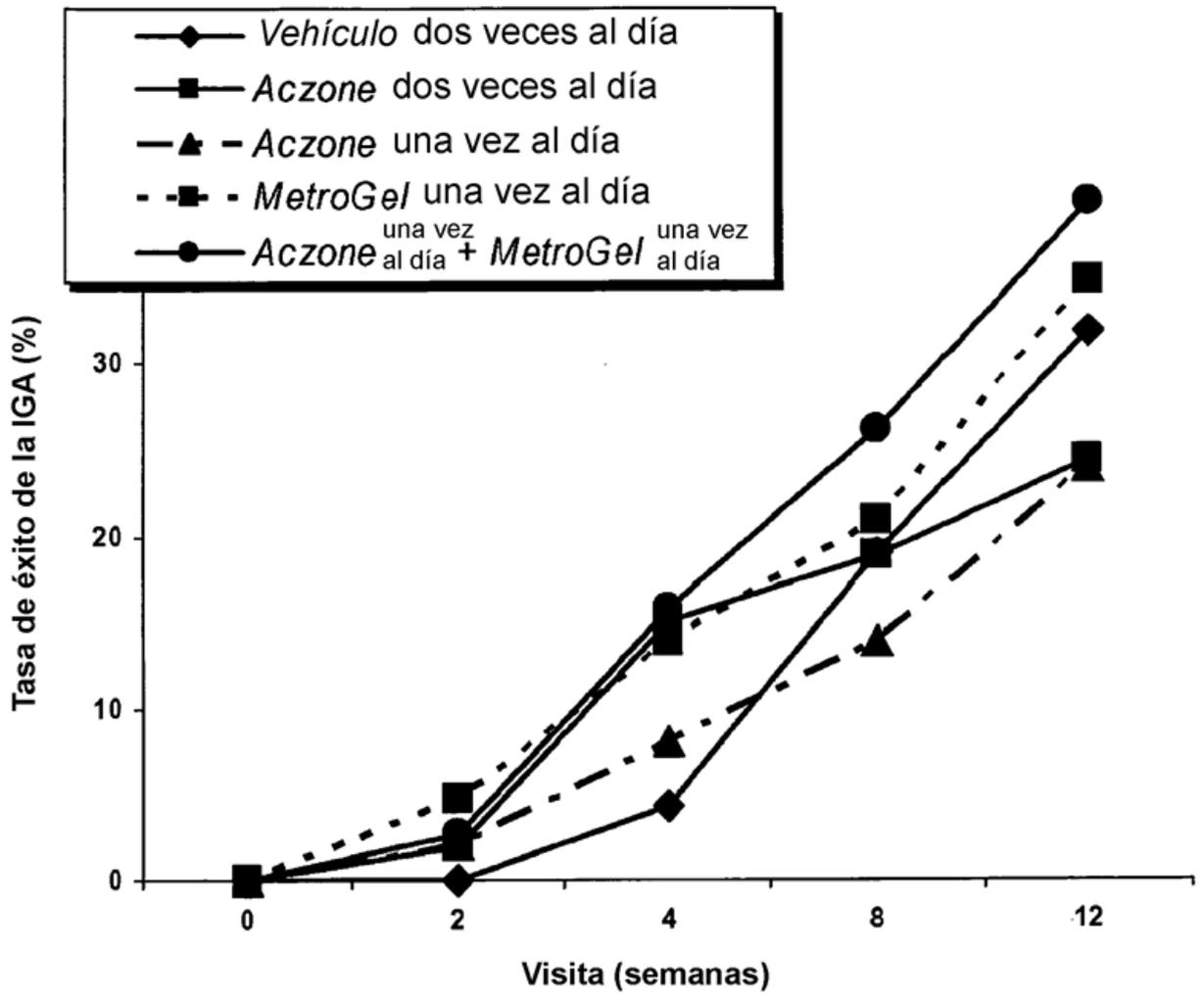


FIG. 9

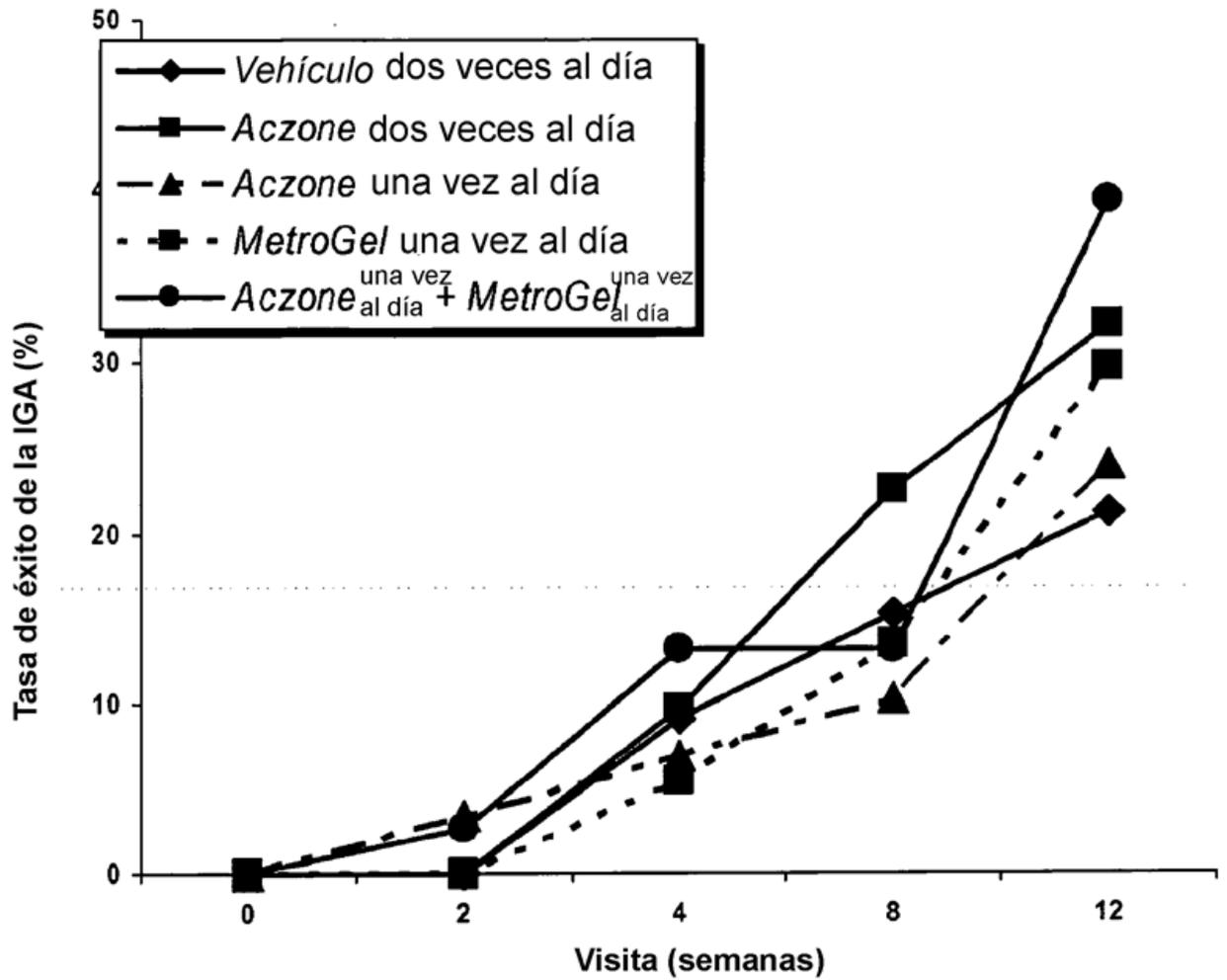
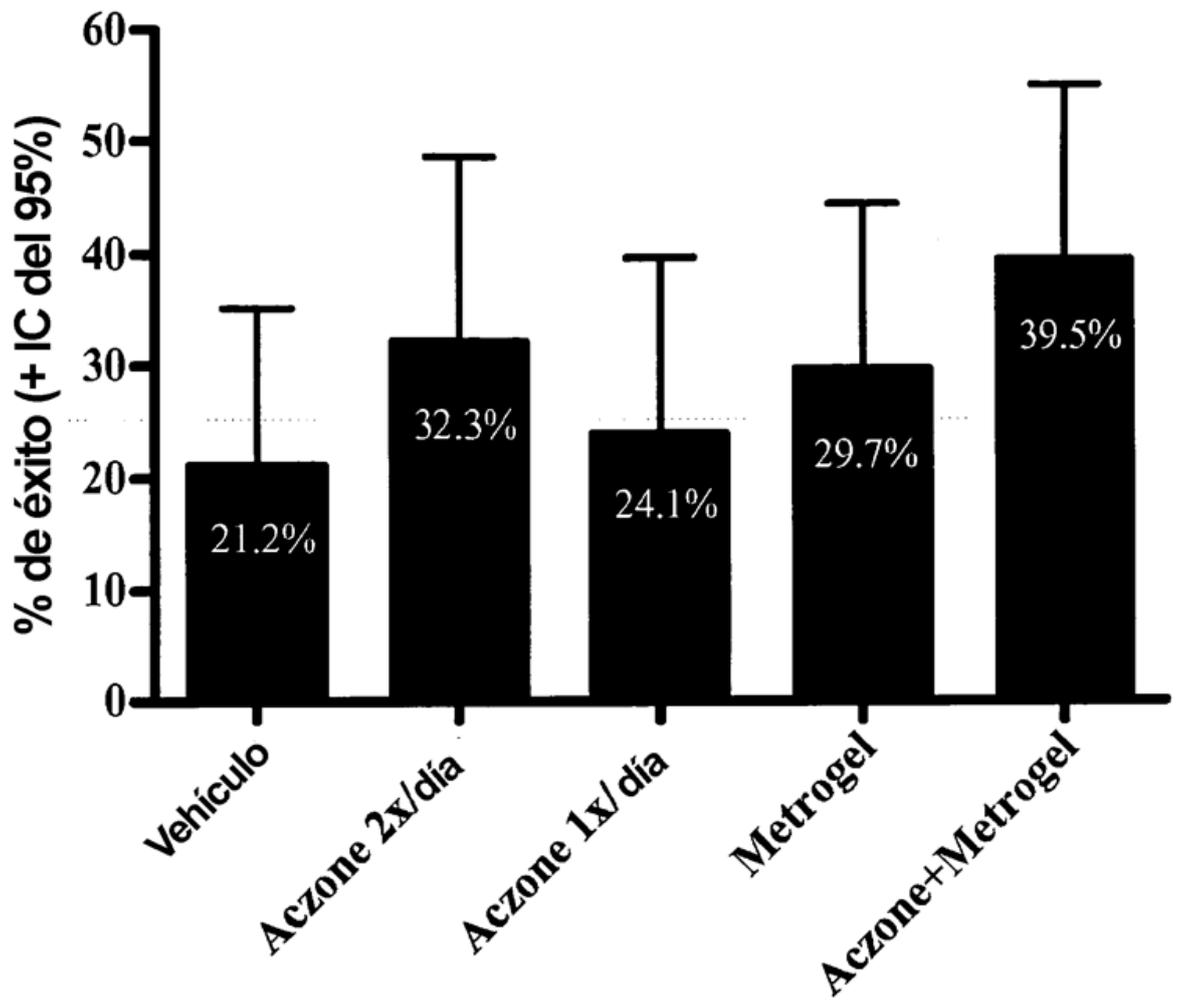


FIG. 10



*FIG. 11*