

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 031**

51 Int. Cl.:

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 41/00 (2010.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2013 PCT/US2013/054263**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14026077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2013 E 13827298 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 2882432**

54 Título: **Método para el tratamiento del acné**

30 Prioridad:

10.08.2012 US 201261681888 P

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

07.08.2020

73 Titular/es:

**DUSA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
25 Upton Drive
Wilmington, MA 01887, US**

72 Inventor/es:

LUNDAHL, SCOTT

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 778 031 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

Método para el tratamiento del acné

5 Sector de la invención

Esta solicitud se refiere a métodos para el tratamiento del acné vulgar, comúnmente se menciona simplemente como "acné".

10 Antecedentes de la invención

El acné es un trastorno de la piel que aparece comúnmente. Se caracteriza por una inflamación de la unidad pilosebácea, que incluye la glándula sebácea. Las lesiones de acné pueden tomar la forma de comedones, pápulas, pústulas, o nódulos. Las lesiones del acné aparecen típicamente en la cara, pero también aparecen en la espalda, en el pecho y en los hombros. Las lesiones del acné se asocian con el *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). El crecimiento de *P. acnes* se cree que está asociado, si no es la causa, con el componente inflamatorio del acné.

La gravedad del acné varía ampliamente de individuo a individuo, y también varía en el tiempo para cualquier individuo determinado. Incluso los casos leves de acné pueden ser poco atractivos cosméticamente y a veces deformantes. Ocasionalmente, las lesiones de acné sanan pero dejan cicatrices permanentes las que a veces son prominentes y deformantes de manera permanente.

Existen una variedad de tratamientos disponibles para el acné. Los antibióticos orales (por ejemplo, minociclina) pueden usarse para reducir la población de *P. acnes*. Otros antibióticos orales, tal como la doxiciclina, se han usado para tratar el acné cuando se usan en concentraciones demasiado bajas para tener un efecto antibiótico sobre *P. acnes*, pero lo suficientemente alta para ejercer una acción antiinflamatoria sobre las lesiones de acné. También se han usado retinoides tópicos, tal como tretinoína, y antibióticos tópicos, tal como clindamicina o ácido azelaico. En las pacientes femeninas, se ha observado que los anticonceptivos orales tienen un efecto antiacné, y a veces se recetan para ese propósito. La isotretinoína administrada oralmente es altamente efectiva, pero se sabe que produce una amplia variedad de efectos secundarios, que incluyen a veces efectos psiquiátricos graves. También se ha demostrado que la exposición a la luz, ya sea en forma de luz solar, o longitudes de onda específicas de la luz, tiene un efecto beneficioso en el tratamiento del acné.

Ninguno de estos tratamientos son convincentemente eficaces, algunos tienen efectos secundarios no deseados y todos están sujetos a una disminución de la eficacia debido al mal cumplimiento del paciente - una ocurrencia común en el grupo de edad afectado.

La terapia fotodinámica (PDT) es un método terapéutico establecido para determinados trastornos. La PDT se caracteriza por el uso de (1) un agente fototerapéutico y (2) luz. El agente fototerapéutico se aplica o se proporciona al tejido u órgano de interés. La luz se usa para provocar una reacción (tal como fotoexcitación) ya sea en el agente fototerapéutico, o en un metabolito del agente fototerapéutico, o en un compuesto producido en respuesta a la presencia del agente fototerapéutico (reacción de activación). Esta reacción da como resultado un efecto terapéutico.

Los agentes fototerapéuticos tempranos incluyen las porfirinas tal como hematoporfirina IX, derivado de hematoporfirina, u otras moléculas similares, que incluyen Fotofrina II.

El trabajo pionero de Kennedy y Pottier dio como resultado el descubrimiento del uso de ácido aminolevulínico (ALA) como un agente fototerapéutico. El ALA es un precursor de una molécula de origen natural - protoporfirina IX. La exposición de la piel a la luz activa la protoporfirina IX en la piel. Es decir, la luz excita o provoca una reacción en la molécula de protoporfirina IX que da como resultado la formación de radicales libres reactivos. La protoporfirina IX de origen natural puede activarse mediante la exposición a la luz, pero ocurre en cantidades demasiado pequeñas para provocar cualquier efecto serio en el tejido normal. Al administrar ALA exógeno, las células y tejidos pueden estimularse para producir cantidades considerablemente mayores de protoporfirina IX. Las altas concentraciones resultantes de protoporfirina IX pueden resultar en la generación de cantidades mortales de radicales libres en las células/tejido diana cuando la protoporfirina IX se activa mediante la exposición a la luz.

Kennedy y Pottier encontraron que la producción inducida por ALA de la protoporfirina IX hace posible usar la PDT en el tratamiento de diversos trastornos de tejidos metabólicamente activos. Esta tecnología se ha usado en el producto comercial exitoso Levulan®, producido por Dusa Pharmaceuticals, y que ha sido aprobado por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de queratosis actínica.

Kennedy y sus colaboradores creyeron que la PDT basada en ALA podría usarse para tratar el acné, aunque no dieron a conocer ninguna resolución clínica del acné mediante este método. Véase, la patente de Estados Unidos núm. 5,955,490. Además, ellos dieron a conocer que la capacidad de la luz para excitar la protoporfirina IX en las lesiones de acné desaparece en 24 horas.

Kennedy dio a conocer que la capacidad de la luz para excitar la protoporfirina IX en la piel que tiene lesiones de acné podría persistir hasta 24 horas si se coloca una cubierta oclusiva sobre la piel, pero encontró que cuando esto se hacía la piel saludable circundante tenía tantos radicales libres generados por la protoporfirina IX como las lesiones de acné. Como informó Kennedy de manera contemporánea, un agente fototerapéutico debe tener "un alto grado de especificidad" por el tejido diana. Kennedy, J.C. "*Photochemotherapy-Clinical Aspects*" NATO ASI Series, Springer-Verlag en pág. 462 (1988). La observación de Kennedy de la presencia de cantidades iguales de protoporfirina IX en lesiones de acné y en el tejido normal circundante no es específica en absoluto.

La publicación WO 2009/093144 describe el uso de clorhidrato de ácido aminolevulínico en el tratamiento del acné. El agente se administra por inyección o infusión y requiere un tiempo de incubación prolongado.

El documento WO 02/13788 describe la administración tópica de clorhidrato de ácido aminolevulínico en el tratamiento del acné con tiempo de incubación de hasta 12 horas.

Otros trabajadores en este sector persistieron en los intentos para emplear la PDT basada en ALA en el tratamiento del acné. Véase, la patente de Estados Unidos núm. 6,897,238 de Anderson. Anderson usó la PDT basada en ALA para tratar el acné en un grupo pequeño de pacientes y dio a conocer que la luz debe aplicarse a la piel de 1 a 12 horas después de la aplicación de ALA a la piel que contiene lesiones de acné, preferentemente aproximadamente tres horas después de la aplicación del ALA.

El uso de Anderson de 1 a 12 horas, y preferentemente un período de espera de 3 horas entre la aplicación de ALA y la exposición a la luz fue consistente con lo que era entonces el cronograma generalmente aceptado del metabolismo de ALA y la producción de la protoporfirina IX. La investigación por Kennedy y Pottier mostró que el ALA se metabolizó en la piel de los ratones para dar como resultado un pico de concentración de protoporfirina IX en aproximadamente seis horas, con niveles de protoporfirina que regresa cerca del valor antes del tratamiento en aproximadamente 18 horas. Pottier y otros *Photochemistry and Photobiology*, Vol. 44, núm. 5, págs. 679-87 (1986).

Estos informes anecdóticos del uso de la PDT basada en ALA para tratar el acné finalmente fueron seguidos por un ensayo clínico a escala completa en un grupo de pacientes lo suficientemente grande para proporcionar comparaciones estadísticamente significativas entre la eficacia de la PDT basada en ALA por una parte, y la exposición solo a luz en el otro. El resultado de este ensayo clínico está disponible en www.clinicaltrials.gov, NCT 00706433. En este estudio se aplicó el ALA a la piel que presenta lesiones de acné, 45 minutos antes de la exposición a la luz activadora. Este ensayo clínico determinó que el uso de la PDT basada en ALA produjo resultados que fueron estadísticamente indistinguibles del uso solo de luz. Es decir, la PDT basada en ALA no tuvo efecto.

Un estudio de ocho semanas comparó la efectividad de la PDT basada en ALA con la exposición solo a la luz como un tratamiento para el acné. Este estudio también comparó retrasos de 15, 60 y 120 minutos entre la aplicación de ALA y la exposición a luz fotoactivadora. Entre los pacientes donde el retraso fue de 15 o 120 minutos, no hubo diferencia en los resultados obtenidos mediante el uso de la PDT basada en ALA o mediante el uso de la luz sola. Para los pacientes de 60 minutos, la luz sola produjo resultados ligeramente mejores que el tratamiento con la PDT basada en ALA.

Por lo tanto, la PDT basada en ALA no ha sido un tratamiento efectivo para el acné.

Existe una necesidad de encontrar una manera más eficaz de utilizar PDT basado en ALA en el tratamiento del acné

Breve Descripción de la Invención.

Los inventores han descubierto que para que la PDT basada en ALA se use exitosamente en el tratamiento del acné, la aplicación de luz después de la aplicación de ALA a la piel debe retrasarse en al menos 12 horas, y posiblemente, tanto como 36 horas. Un intervalo de 24 horas entre la aplicación de ALA a la piel y la exposición a la luz puede resultar en una terapia anti-acné óptima.

Descripción Detallada de la Invención.

La invención se define por las reivindicaciones. En el método de esta descripción, la PDT basada en ALA se usa para tratar el acné mediante la aplicación de un compuesto de ALA que es clorhidrato de ácido aminolevulínico a la piel que tiene lesiones de acné, y a continuación esperar al menos 12 horas antes de aplicar luz a la piel para activar la protoporfirina IX resultante. Con ese tiempo, la protoporfirina IX inducida por ALA no solo ha permanecido en la piel, sino que se ha localizado en concentraciones efectivas en la unidad pilosebácea.

Los datos a continuación muestran que el método PDT basado en ALA de esta descripción proporciona un tratamiento eficaz para el acné. Contrario a la experiencia del estado de la técnica en el uso de varios métodos PDT basados en ALA para tratar el acné, el método de esta descripción es eficaz, y, a un grado mucho mayor, tiene la especificidad requerida para las lesiones de acné. Este resultado sorprendentemente diferente y altamente conveniente se obtiene alejándose de la creencia convencional de que la protoporfirina IX inducida por ALA se disipa en gran medida dentro de 12 horas.

El período de espera después de la aplicación antes de la exposición a la luz debe ser de aproximadamente de 12 a 48 horas, aunque son preferentes períodos de espera de 12 a 36 horas, de 18 a 36 horas, de 18 a 24 horas o de 24 a 36 horas.

Las formulaciones tópicas adecuadas para usar en la PDT basada en ALA se conocen bien en la técnica. Estas incluyen ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como clorhidrato de ALA y ALA de sodio. Puede usarse cualquier vehículo tópico que suministre ALA a la piel para que pueda absorberse por las lesiones de acné. Levulan® ALA es una formulación que está disponible comercialmente y es adecuada para el uso.

La concentración de ALA en la formulación tópica puede variar en el intervalo de 1 a 30 por ciento. Las concentraciones dentro de este intervalo pueden seleccionarse en base al volumen de la formulación a aplicar, la cantidad de lesiones de acné, la sensibilidad general de la piel del paciente, y otros factores clínicos bien conocidos por los profesionales, y dentro del alcance del buen juicio clínico. Las concentraciones en el intervalo de 5 a 20 por ciento son más útiles, y un 20 por ciento de ALA es particularmente útil.

El ALA puede aplicarse a la piel mediante cualquiera de las técnicas de aplicación convencionales conocidas en la técnica, tal como hisopos, cepillos, bolas de algodón, almohadillas de gaza o similares. La aplicación Kerastick® vendida por DUSA Pharmaceuticals también puede usarse.

Las fuentes de luz adecuadas para su uso en la PDT basada en ALA también son bien conocidas y generalmente disponibles. Las longitudes de onda de la luz que son capaces de penetrar la piel y excitar la molécula de la protoporfirina IX son bien conocidas por los expertos en la materia. Los dispositivos capaces de proporcionar dicha luz también están fácilmente disponibles, tal como el iluminador BLU-U®. El BLU-U emite luz azul de 417 nm, una longitud de onda capaz de activar la protoporfirina-IX, a una densidad de energía de 10 mW/cm².

Ejemplo 1: Se aplicó una solución tópica de ALA al 20 por ciento (Levulan® Kerastick® (ácido aminolevulínico HCl) a un voluntario femenino saludable que exhibe acné vulgar leve a moderado de la cara. El acné del sujeto consistía principalmente en lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas), sin embargo, las lesiones no inflamatorias (comedones) también se encontraban presentes en pequeñas cantidades. Antes de la aplicación de la solución de ALA, la cara del sujeto se lavó con jabón y agua y luego se secó. Se aplicaron dos aplicaciones de la solución de ALA a todas las áreas superficiales expuestas en la cara del paciente excepto por el área periorbitaria inmediata. La solución de ALA se dejó secar durante varios minutos entre las aplicaciones. Se le indicó al sujeto que evitara la exposición a la luz solar o luz interior brillante antes de volver a la activación con luz y se informó al sujeto que los protectores solares solos no protegerían contra la exposición a la luz. El sujeto no experimentó otro tratamiento para el acné en ese momento.

El sujeto regresó aproximadamente 30 horas después de la aplicación de la solución de ALA para el tratamiento con luz mediante el uso de un iluminador de terapia fotodinámica BLU-U®. El tiempo total de exposición a la luz fue de 1000 segundos. El sujeto indicó ardor y sensación de quemadura leve durante el tratamiento, ninguno de los cuales fue suficiente para provocar la interrupción o cese de la exposición a la luz.

Se evaluó la exposición previa y posterior a la luz del sujeto. El examen de exposición a la luz previa indicó que las lesiones inflamatorias del acné parecieron ligeramente más eritematosas que al inicio (aplicación de la solución de ALA). La evaluación posterior al tratamiento reveló mayor eritema en las lesiones inflamatorias de acné en comparación con el tratamiento previo a la luz. Las lesiones no inflamatorias parecieron ser similares a las del inicio tanto antes como después de la exposición a la luz.

Se evaluó el sujeto aproximadamente 24 horas después del tratamiento con luz. Se observó eritema punteado moderado en las lesiones inflamatorias con eritema leve y edema que se extiende ligeramente hacia la piel perilesional. El eritema y el edema en las áreas de piel entre lesiones estuvieron ausentes en gran medida.

Se evaluó el sujeto 3 semanas después del tratamiento con luz. Se observó una reducción significativa en la cantidad y gravedad de las lesiones de acné. Todas menos dos de las lesiones inflamatorias presentes al inicio se habían resuelto. Las lesiones restantes exhibieron un ligero eritema en la lesión en sí sin edema perilesional o eritema. El sujeto estuvo satisfecho con la reducción en el acné proporcionado por el tratamiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente fotodinámico para usar en un método para tratar el acné en una persona que necesita dicho tratamiento, el método comprende:
- 10 aplicar tópicamente un agente fotodinámico sobre la piel que tiene lesiones de acné, en el que el agente fotodinámico es clorhidrato de ácido aminolevulínico, esperar al menos 12 horas antes de aplicar luz a la piel, y a continuación exponer la piel a la cual se ha aplicado el agente fotodinámico a luz que provoca una reacción de activación.
- 15 2. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 1, en el que la espera es de 12 a 48 horas.
3. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 2, en el que la espera es de 12 a 36 horas.
- 20 4. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 3, en el que la espera es de 18 a 36 horas.
5. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 4, en el que la espera es de 18 a 24 horas.
6. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 2, en el que la espera es de 24 a 36 horas.
- 25 7. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 2, en el que la espera es aproximadamente de 24 horas.
8. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 1, en el que la luz es de una longitud de onda de 400 nm a 430 nm.
- 30 9. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 1, en el que la luz es de una longitud de onda de 600 nm a 650 nm.
10. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 1, en el que la longitud de onda de la luz coincide con el espectro de absorción de la protoporfirina IX.
- 35 11. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 1, en el que la longitud de onda de la luz coincide con una porción del espectro de absorción de la protoporfirina IX.
12. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 1, en el que la longitud de onda de la luz está completamente dentro de la región azul del espectro.
- 40 13. Agente fotodinámico para usar en el método según la reivindicación 1, en el que la piel se expone a la luz en una cantidad de al menos 10 Joules/cm².

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- US 5955490 A
- WO 2009093144 A
- WO 0213788 A
- US 6897238 B, Anderson

Literatura no patente citada en la descripción

15

- Phtochemotherapy-Clinical Aspects. **KENNEDY, J.C.** NATO ASI Series. Springer-Verlag, 1988, 462
- **POTTIER et al.** *Photochemistry and Photobiology*, 1986, vol. 44 (5), 679-87