

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613749-0 A2**

(22) Data de Depósito: 24/07/2006
(43) Data da Publicação: 08/02/2011
(RPI 2092)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/5375
A61Q 19/00
A61P 17/10

(54) Título: **USO DE DELMOPINOL NO TRATAMENTO DE ACNE**

(30) Prioridade Unionista: 22/07/2005 GB 0515138.6

(73) Titular(es): SINCLAIR PHARMACEUTICALS LIMITED

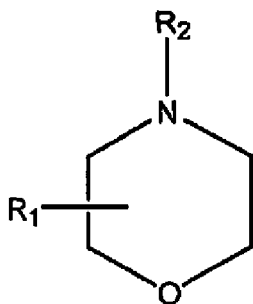
(72) Inventor(es): JONATHAN DOUGLAS LANE

(74) Procurador(es): Montaury Pimenta, Machado & Lioce

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006002770 de 24/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/010294 de 25/01/2007

(57) Resumo: USO DE DELMOPINOL NO TRATAMENTO DE ACNE A presente invenção se refere ao uso de um composto morfolino tendo a fórmula geral: (1) em que R₁ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R₂ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, na preparação de uma composição para o tratamento de acne.



(I)

USO DE DELMOPINOL NO TRATAMENTO DE ACNE

Campo da Invenção

A presente invenção se refere ao tratamento de acne, métodos cosméticos de melhoramento da aparência da pele e composições para uso em tais métodos.

Antecedentes da Invenção

Acne é o termo geral utilizado para se referir a um número de distúrbios da pele caracterizados pela irritação de unidades pilosebáceas na pele (Krautheim and Gollnick, Clinics in Dermatology, 2004; 22:398-407).

A acne é um distúrbio comum da pele que afeta muitas pessoas em algum momento de suas vidas. A acne ocorre nos folículos dos pêlos, que são cavidades na superfície da pele contendo pêlos que se estendem das profundas camadas da pele e saem através dos poros na superfície. Uma glândula sebácea secreta sebo dentro do folículo do pêlo, que drena para a superfície da pele para fornecer lubrificação e evitar que a pele seque totalmente.

A acne ocorre quando o poro está bloqueado (por exemplo por células de pele mortas ou através de produção excessiva de sebo) de forma que, ao invés de drenar sobre a superfície da pele, o sebo se junta no folículo. O folículo bloqueado pode, então, ficar infectado com bactéria. Propionibactérias, que são normalmente encontradas sobre a pele, são associadas à progressão de acne, em particular *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).

Vários tipos de acne são conhecidas e a forma mais comum é Acne Vulgaris. Em uma forma suave de Acne Vulgaris, o poro pode expor uma massa de sebo, cuja superfície fica preta. Isto é conhecido como pústula ou comedão aberto. Em outros casos suaves, o poro permanece fechado ao ambiente externo e o sebo e a bactéria

capturados permanecem logo abaixo da superfície da pele. Isto é conhecido como espinha ou comedão fechado. Espinhas e pústulas são distúrbios não inflamatórios relativamente sem importância e são primariamente considerados como um problema cosmético ao invés de médico.

Entretanto, a acne se torna mais séria quando o folículo bloqueado fica inflamado levando a uma aparência inchada, avermelhada da superfície, formando nódulos e pústulas. Acredita-se que a inflamação é induzida principalmente por uma reação imunológica a produtos extracelulares de *P. acnes* que colonizam o poro bloqueado (Zouboulis, Clinics Dermatology, 2004; 22:360-366). O folículo inflamado pode romper sobre a pele formando cabeças de pústula. Em casos sérios, um folículo inflamado intensamente pode romper sob a pele, formando nódulos e cistos, levando a cicatrizes profundas. Acne congoblata é a expressão dada a forma mais severa de acne.

A acne é feia e pode causar cicatrizes graves, em particular na face. Além destes efeitos físicos, a acne pode causar efeitos psicológicos severos tais como, baixa auto-estima e depressão.

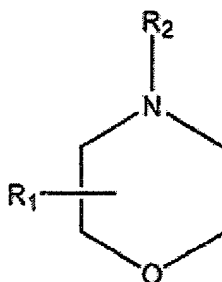
Muitos tratamentos tópicos são atualmente utilizados para tratar acne. Estes tipicamente contêm ingredientes ativos que têm propriedades antimicrobianas. Peróxido de benzoíla é um exemplo importante de tal agente antimicrobiano. Antibióticos também são comumente utilizados, ambos tópicos e sistematicamente, que têm resultado no desenvolvimento de resistência bacteriana (conforme discutido em "European Surveillance Study on the Antibiotic Susceptibility of Propionibacterium Acnes", C. Oprica e C.E. Nord; Clinical Microbiology and Infection, Volume 11, Nº 3, Março de 2005, páginas 204 a 213).

Embora existam tratamentos de acne eficazes em algum grau, existe espaço para melhoria neste campo e permanece uma forte necessidade de tratamentos eficazes de acne.

5 Sumário da Invenção

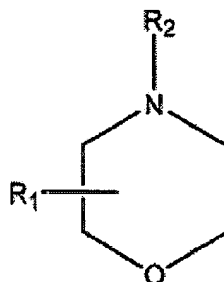
A presente invenção está baseada na revelação surpreendente de que delmopinol, e seus derivados, é útil no tratamento de acne.

10 De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um composto morfolino tendo a fórmula geral



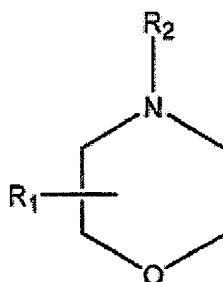
15 em que R₁ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R₂ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, na preparação de uma
20 composição para o tratamento de acne.

25 De acordo com um segundo aspecto, a presente invenção se refere a um método cosmético de melhoramento da aparência da pele, o método compreendendo a etapa de aplicar uma composição à pele, caracterizada pelo fato de que a composição compreende um composto morfolino tendo a fórmula geral



em que R_1 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R_2 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

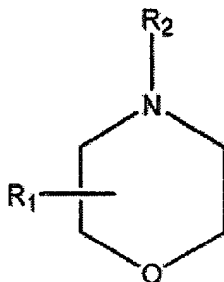
De acordo com um terceiro aspecto da invenção, a presente invenção se refere a uma composição adequada para aplicação dermatológica caracterizada pelo fato de compreender um composto morfolino tendo a fórmula geral



em que R_1 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R_2 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

De acordo com um quarto aspecto, a presente invenção fornece um método para tratamento de acne, o

método compreendendo aplicação tópica à pele de uma composição compreendendo um composto morfolino tendo a fórmula geral



5

em que R_1 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R_2 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

10

Descrição da Invenção

Os compostos morfolino reivindicados são úteis no tratamento de acne.

15

20

Como utilizado aqui, o termo "acne" se refere a qualquer condição da pele compreendendo um poro bloqueado de uma unidade pilosebácea. O termo "acne" inclui a presença de espinhas (comedões fechados), pústulas (comedões abertos), pápulas, nódulos e cistos. O termo "acne" inclui acne não inflamatória, tal como pústulas e espinhas sem importância, e acne inflamatória, em que uma resposta imune causa a inflamação do folículo bloqueado, causando pústulas, nódulos ou cistos. Preferencialmente, a acne é caracterizada pela presença de *Propionibacterium acnes*.

25

Em uma modalidade preferida, a acne é *Acne vulgaris*. Todas as formas de *Acne vulgaris*, desde suave passando pela moderada até a grave, estão dentro do escopo da invenção.

As formas graves de Acne vulgaris são de vez em quando referidas como Acne conglobata e Acne fulminans. A Acne conglobata é a forma mais grave de acne vulgaris e é caracterizada por numerosas lesões que são muitas vezes conectadas. A Acne fulminans é uma versão de início agudo da Acne conglobata. O termo "acne" também inclui foliculite, em particular, foliculite gram-negativa, e pioderma facial, um tipo de acne facial que afeta somente mulheres.

Os compostos morfolino reivindicados são conhecidos per se conforme descrito na US 4.894.221 e US 5.082.653, que são incorporadas aqui como referência.

O primeiro aspecto da presente invenção se refere ao uso dos compostos reivindicados no tratamento de acne.

Na presente invenção, os compostos morfolino são definidos de acordo com a fórmula geral mostrada acima. Em uma modalidade preferida da presente invenção, o total de átomos de carbono nos grupos R_1 e R_2 é pelo menos 10, e é preferencialmente entre 10 e 20. Em uma modalidade preferida adicional, o grupo R_2 termina com o grupo hidróxi.

O composto morfolino preferido para uso na presente invenção é 3-(4-propilheptil)-4-(2-hidroxietil) morfolina, que é comumente conhecido como Delmopinol (CAS N° 79874-76-3).

Os compostos morfolino da presente invenção podem ser usados em sua forma base livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Alguns exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são os sais de ácidos tais como, ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido hidrolórico, ácido maléico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido gentísico, ácido

valérico, ácido gálico, ácido beta-resorcíclico, ácido acetil salisílico, ácido perclórico, ácido barbitúrico, ácido sulfanílico, ácido pítico, ácido p-nitro benzóico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oléico, ácido mirístico, ácido láurico e semelhantes. A forma de sal mais preferido é ácido hidrocloreto. Um composto preferido é delmopinol hidrocloreto (CAS N° 98092-92-3).

Os compostos reivindicados pode ser preparados por qualquer método conhecido, por exemplo, aquele descrito na US 5.082.653 e WO 90/14342.

Não se acredita que os compostos morfolino reivindicados tenham qualquer ação antimicrobiana substancial sozinhos. Portanto, os compostos reivindicados devem ser vantajosamente utilizados em combinação com um tratamento que reduz o número de bactérias. Por exemplo, uma composição contendo os compostos morfolino reivindicados pode ser utilizada como parte de uma rotina de limpeza de pele.

Um composto morfolino reivindicado é preferencialmente utilizado em combinação com um agente antimicrobiano. O agente antimicrobiano pode ser qualquer composto farmacologicamente aceitável que é eficaz contra a bactéria associada à acne, por exemplo, peróxido de benzoíla.

Retinóides tópicos, que se acredita terem um efeito antiinflamatório e anti-bacteriano indireto, pode também ser utilizado em combinação com um composto morfolino reivindicado. Retinóides adequados serão evidentes para um técnico no assunto, e incluem tretinoína, isotretinoína, adapaleno e tazorteno.

Um antibiótico pode ser utilizado em uma composição compreendendo um composto morfolino reivindicado. Qualquer antibiótico que é eficaz contra a

bactéria associada à acne pode ser utilizado. Preferencialmente, os antibióticos são selecionados do grupo que consiste de clindamicina, eritromicina, benzilpencilina, cloranfenicol, vancomicina e linezolida.

5 Um agente antiinflamatório pode ser utilizado em uma composição compreendendo um composto morfolino reivindicado. O técnico no assunto compreenderá que o uso de um agente antiinflamatório é particularmente útil no tratamento de acne inflamatória. Antiinflamatórios
10 esteroideais tais como, cortisona, ou antiinflamatórios não esteroideais (NSAIDS) tais como, aspirina e ibuprofeno, que inibem isoenzimas ciclooxygenase estão dentro do escopo da invenção.

Para evitar dúvidas, todas as combinações de cada
15 um dos ingredientes da composição descrita aqui estão dentro do escopo da invenção.

Os compostos morfolino reivindicados podem também ser utilizados para se ter o efeito cosmético de melhoramento da aparência da pele de acordo com o segundo
20 aspecto da presente invenção. Os compostos reivindicados melhoram a aparência da pele não somente pelo tratamento da acne feia, mas também por deter a formação da acne.

As composições para uso na presente invenção deveriam ser adequadas para aplicação tópica na pele e
25 consistem do composto reivindicado em um creme, pomada ou gel farmacêuticamente aceitável. A composição pode ser hidrofílica ou hidrofóbica. A composição pode ser uma composição aquosa, embora outros solventes adequados tais como, álcoois ou outros solventes orgânicos, possam ser
30 utilizados. Uma combinação de solventes pode também ser utilizada.

Um creme adequado pode ser preparado pela incorporação do composto ativo em um veículo tópico tal

como, parafina líquida leve, disperso em um meio aquoso utilizando tensoativos. Uma pomada pode ser preparada pela mistura do composto ativo com um veículo tópico tal como, óleo mineral ou cera. Um gel pode ser preparado pela
5 mistura do composto ativo com um veículo tópico compreendendo um agente de gelificação.

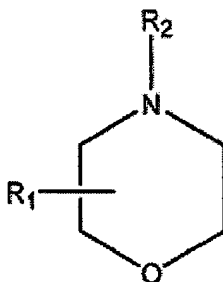
Composições administráveis topicamente podem também compreender uma matriz em que um composto farmacologicamente ativo da presente invenção é disperso de
10 forma que o composto fique em contato com a pele a fim de administrar os compostos transdermicamente.

O composto morfolino reivindicado poderia ser incluído na composição em um nível que seja eficaz que pode ser determinado com base na gravidade da condição. O
15 composto da invenção pode estar presente em qualquer concentração adequada. Tipicamente, o composto está presente em uma concentração de 0,01% (p/v) a 20% (p/v), por exemplo 15% (p/v), preferencialmente de 0,01% (p/v) a 10% (p/v), preferencialmente de 0,1% (p/v) a 5% (p/v) e
20 mais preferencialmente de 1% (p/v) a 3% (p/v), por exemplo 2% (p/v). Em geral, um nível mais alto de composto morfolino será adequado para uso no tratamento médico de acne do que para o uso cosmético de melhoramento da aparência da pele. Um nível adequado pode ser facilmente
25 selecionado por um técnico no assunto.

Onde um agente antimicrobiano, corticóide tópico, antibiótico, antiinflamatório e/ou outro componente adicional for incluído na composição, estes serão também incluídos em um nível eficaz que pode ser facilmente
30 determinado por um técnico no assunto.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto morfolino tendo a fórmula geral



5

em que R₁ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R₂ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, na preparação de uma composição para o tratamento de acne.

10

2. Uso de um composto morfolino, de acordo com a reivindicação 1, em que o total de átomos de carbono nos grupos R₁ e R₂ é pelo menos 10, preferencialmente entre 10 e 20.

15

3. Uso de um composto morfolino, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que R₂ termina com um grupo hidróxi.

20

4. Uso de um composto morfolino, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o composto morfolino é 3-(4-propilheptil)-4-(2-hidroxietil) morfolina.

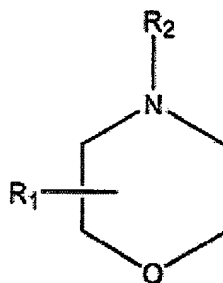
25

5. Uso de um composto morfolino, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a composição compreende adicionalmente um agente antimicrobiano.

6. Uso de um composto morfolino, de acordo com a reivindicação 5, em que o agente antimicrobiano é um antibiótico, preferencialmente um antibiótico selecionado do grupo que consiste de clindamicina, eritromicina, bezilpencilina, tetraciclina, cloranfenicol, vancomicina e linezolida.

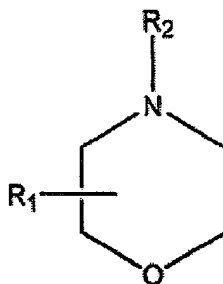
7. Uso de um composto morfolino, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a composição compreende adicionalmente um agente antiinflamatório.

8. Um método cosmético de melhoramento da aparência da pele, o método compreendendo a etapa de aplicar uma composição na pele, caracterizado pelo fato de que a composição compreende um composto morfolino tendo a fórmula geral



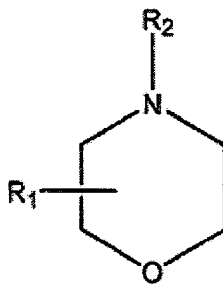
em que R_1 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R_2 é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

9. Um método de tratamento de acne, o método compreendendo a aplicação tópica na pele de uma composição compreendendo um composto morfolino tendo a fórmula geral



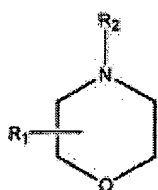
em que R₁ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R₂ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

10. Uma composição adequada para aplicação dermatológica caracterizada pelo fato de compreender um composto morfolino tendo a fórmula geral



em que R₁ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16 átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e R₂ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a 10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi exceto na posição alfa, ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

11. Uma composição, de acordo com a reivindicação 10, compreendendo adicionalmente quaisquer características das reivindicações 2 a 7.



(I)

PI 0613749-0

RESUMO**USO DE DELMOPINOL NO TRATAMENTO DE ACNE**

5 A presente invenção se refere ao uso de um
composto morfolino tendo a fórmula geral: (I) em que R₁ é
um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 8 a 16
átomos de carbono na posição 2- ou 3- do anel morfolino, e
R₂ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 2 a
10 átomos de carbono, substituído com um grupo hidróxi
exceto na posição alfa, ou sais farmacologicamente
10 aceitáveis do mesmo, na preparação de uma composição para o
tratamento de acne.