

(11) Número de Publicação: **PT 2086552 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/70** (2011.01) **A61K 31/205** (2011.01)  
**A61K 31/7052** (2011.01) **A61P 17/10**  
(2011.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

---

(22) Data de pedido: **2007.09.24**

(30) Prioridade(s): **2006.10.03 US 849065 P**  
**2006.12.06 US 635127**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.08.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.11.16**  
**240/2011**

(73) Titular(es):

**DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES**  
1330A REDWOOD WAY PETALUMA, CA 94954-  
6542 US

(72) Inventor(es):

GORDON JAY DOW US  
DAVID WADE OSBORNE US  
BHASKAR CHAUDHURI US  
BARRY CALVARESE US

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**  
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **AZITROMICINA PARA O TRATAMENTO DE ACNE NODULAR**

(57) Resumo:

AZITROMICINA, ADMINISTRADA SISTEMÁTICAMENTE, É UM TRATAMENTO EFICAZ PARA NODULOS ASSOCIADOS AO ACNE VULGARIS.

## **RESUMO**

### **Azitromicina para o tratamento de acne nodular**

Azitromicina, administrada sistematicamente, é um tratamento eficaz para nodulos associados ao acne vulgaris.

## **DESCRIÇÃO**

### **Azitromicina para o tratamento de acne nodular**

#### Objecto da invenção

A invenção inclui-se no campo da terapia de antibióticos, particularmente a azitromicina, para combater doenças cutâneas, em particular o uso da azitromicina para tratar nódulos devidos a acne vulgaris. Em particular, a invenção inclui-se no campo do tratamento de nódulos de acne, devidos a acne inflamatória ou, mais particularmente, ao tratamento de acne vulgaris nodular grave.

#### Descrição da invenção

A acne vulgaris, frequentemente referida apenas como acne, é uma doença de pele corrente que afecta habitualmente, embora não exclusivamente, os adolescentes. Se não for tratada, a maior parte dos casos de acne persiste por vários anos e diminui espontaneamente, habitualmente quando uma pessoa tem por volta de vinte e cinco anos.

A etiologia da acne é multifactorial. Pensa-se que a doença inicia-se devido principalmente à produção crescente de sebo, hipercornificação do infundíbulo das glândulas pilosebáceas, proliferação da flora microbiana, sobretudo *Propionibacterium acnes*, e subsequente inflamação. O processo normal de maturação da epiderme, denominado queratinização, envolve o crescimento e a perda das células que revestem os poros e as glândulas da pele. Na acne, este processo é interrompido, originando uma sobreprodução de células epiteliais (hiperqueratose) no infundíbulo folicular do canal da glândula sebácea, bloqueando o poro.

As lesões resultantes podem dividir-se em inflamatórias e não inflamatórias. As lesões não inflamatórias, classificadas como comedões abertos e fechados, são normalmente conhecidos pela designação de comedões negros e comedões brancos, respectivamente. Os casos de acne que apresentam unicamente lesões não inflamatórias são por vezes referenciados como acne ligeira. As lesões inflamatórias são resultado do crescimento excessivo da bactéria comum, *Propionibacterium acnes*, e respectiva interacção com as gorduras normais da pele (sebo), de que resulta a produção de subprodutos que suscitam uma reacção inflamatória. Para além destas lesões primárias, os doentes podem igualmente apresentar cicatrizes como uma complicação das lesões inflamatórias.

As lesões inflamatórias da acne podem ser divididas em dois grupos. os casos menos graves de acne estão associados a pústulas e pápulas, bem como a lesões não inflamatórias. As pápulas são protuberâncias moles, vermelhas e inflamadas, com cabeças que não ultrapassam os 2 a 5 mm de diâmetro. As pústulas são pápulas superficiais que contêm material claramente purulento, ou seja, apresentam uma cabeça com parte central branca ou amarela. Dependendo do número de pápulas e pústulas presentes, os casos de acne papulo-pustulosa podem ser classificados num leque que vai de acne moderada a grave. Quando se apresentam casos graves de acne papulo-pustulosa, podem também surgir um ou dois nódulos ou quistos de acne.

Os casos mais graves de acne estão associados a nódulos e quistos como lesão predominante. Os doentes apresentam três ou mais nódulos e habitualmente têm também outras lesões inflamatórias, tais como pústulas e pápulas, e lesões não inflamatórias, como por exemplo comedões. Os quistos e os nódulos são bloqueios das glândulas sebáceas da pele que rebentam, produzindo inflamação e pus nos tecidos circundantes. Os nódulos são protuberâncias grandes e duras, cujo diâmetro pode ultrapassar os 5 mm, que se formam por baixo ou à superfície da pele, podendo ser dolorosos e durar muitos meses. Os quistos são semelhantes aos nódulos mas contêm pus. Os casos de acne que se apresentam como acne

inflamatória com quistas e/ou nódulos são muitas vezes referidos como acne grave. Todavia, atendendo ao facto de não existir uma definição aceite para a expressão "acne grave" e muitas vezes a acne papular ou pustular ser referenciada como acne grave, é preferível citar os casos de acne que se apresentem com quistas e/ou nódulos usando a expressão mais específica de acne "nodular".

A Food and Drug Administration reconheceu que a acne nodular é uma entidade distinta que deve ser considerada independentemente de outras formas mais moderadas de acne. No documento Draft Guidance for Industry - Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (Projecto de orientações para a indústria - Acne Vulgaris: Desenvolvimento de fármacos para tratamento), publicada em Setembro de 2005 pelo Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), dos EUA, utilizou-se a IGA Scale for Acne Vulgaris (Escala IGA para Acne Vulgaris) para classificar a gravidade da acne não nodular tendo vista ensaios clínicos de fármacos tópicos. Na Tabela I apresenta-se a IGA Scale for Acne Vulgaris (Escala IGA para Acne Vulgaris), tal como publicada no Draft Guidance for Industry.

Grau	Descrição
0	Pele limpa sem lesões inflamatórias ou não inflamatórias
1	Quase limpa; raras lesões não inflamatórias e não mais do que uma pequena lesão inflamatória
2	Gravidade leve; superior ao Grau 1; algumas lesões não inflamatórias e muito poucas lesões inflamatórias (unicamente pápulas/pústulas, sem lesões nodulares)
3	Gravidade moderada; superior ao Grau 2; inúmeras lesões não inflamatórias e pode apresentar algumas lesões inflamatórias, mas apenas uma pequena lesão nodular
4	Grave; superior ao Grau 3; inúmeras lesões não inflamatórias e inflamatórias, mas muito poucas lesões nodulares

Tabela 1

No Draft Guidance for Industry, imediatamente a seguir à Escala IGA, a FDA distingue ainda a acne nodulo-quística de outras formas de acne e afirma que, "É recomendável que o registo dos doentes com acne vulgaris não inclua os casos de acne nodulo-quística." O Draft Guidance for Industry afirma igualmente que pelo facto de serem necessárias informações específicas relativamente ao tratamento da acne nodular, os requerentes devem procurar orientações adicionais da FDA no que se refere aos tratamentos que são considerados para a acne nodular/nodulo-quística.

A acne ligeira é habitualmente tratada com produtos de limpeza tópicos e peróxido de benzoílo. A acne inflamatória moderada é frequentemente tratada com produtos de limpeza e agentes queratolíticos ou comedolíticos tais como retinóides (tretinoína, adapaleno ou tazarateno), ácido salicílico ou ácidos alfa-hidróxido, muitas vezes em combinação com antibióticos tópicos ou sistémicos. Os antibióticos sistémicos, incluindo tetraciclina, minociclina, doxiciclina, eritromicina, e azitromicina, foram usados com sucesso no tratamento da acne pustular ou papular. Em Maio de 2006, a Food and Drug Administration aprovou o SOLODYN™ (minociclina HC1, Medicis Pharmaceutical Corp., Scottsdale, AZ) para o tratamento da acne não-nodular moderada a grave. As indicações contidas no folheto informativo do Solodyn™ nos termos da aprovação FDA refere especificamente que o "Solodyn™ é indicado no tratamento exclusivo de lesões inflamatórias de acne vulgaris não nodular moderada a grave." Até à data, nenhum antibiótico se mostrou eficaz ou foi aprovado pela FDA para o tratamento da acne nodular.

Nos casos de acne nodular, é frequente o dermatologista prescrever isotretinoína (ACCUTANE\*, Roche Laboratories, Inc., Nutley, NJ). Verificou-se que a isotretinoína é eficaz no tratamento de lesões de acne nodular. O fármaco actua reduzindo a dimensão das glândulas sebáceas na pele para que se produza menos sebo e diminua o crescimento de bactérias.

Todavia, o uso de isotretinoína apresenta desvantagens graves. Mostrou-se que a isotretinoína provoca malformações congénitas no feto em gestação, pelo que não deve ser

administrada a grávidas. Adicionalmente, a isotretinoína foi associada a depressão e ideias suicidas em utilizadores. Devido aos perigos associados ao uso de isotretinoína, a FDA iniciou um programa para autorizar apenas farmácias e prestadores de cuidados de saúde registados a distribuírem isotretinoína e a monitorizar cuidadosamente as prescrições e quaisquer reacções adversas que ocorram em doentes que estejam a tomar isotretinoína.

Devido aos efeitos secundários graves da isotretinoína, não existe actualmente qualquer terapia segura e aprovada para o tratamento da acne vulgaris nodular.

Pigatto et al, "Isotretinoin versus Minocycline in Cystic Acne: A Study of Lipid Metabolism", *Dermatologica*, 172:154-159 (1986) comparou a eficácia entre o tratamento da acne quística nodular com isotretinoína e com minociclina, um antibiótico da família das tetraciclinas. Pigatto verificou que a isotretinoína era altamente eficaz no tratamento da acne quística nodular. Em contrapartida, Pigatto verificou que, embora a minociclina fosse inicialmente eficaz na redução do número e tamanho de nódulos e quistos, o tratamento com a minociclina para além das 4 semanas não registou qualquer melhoria adicional. Acresce o facto de o tratamento com minociclina não ter, em momento algum durante o estudo, reduzido o número ou o tamanho dos quistos para um nível que pudesse ser considerado inferior a grave. Como se vê na Figura 1 de Pigatto, o tratamento com minociclina reduziu o número médio de quistos de 20 para 10 durante as primeiras 10 semanas de tratamento, mas esse tratamento adicional com minociclina não resultou em qualquer diminuição adicional do número de quistos nos doentes. De igual modo, as 10 primeiras semanas do tratamento com minociclina reduziram o diâmetro médio dos quistos de 15 mm para 8 mm, mas a continuação do tratamento não produziu qualquer redução adicional do diâmetro. Na verdade, ao fim de 20 semanas de tratamento, o diâmetro médio dos quistos tinha aumentado novamente para 10 mm. O estudo de Pigatto conclui que a minociclina não é uma terapia eficaz para o tratamento de acne nodular.

A questão de saber se a minociclina pode ser um agente terapêutico eficaz quando usada em combinação com uma terapia anti-acne adicional foi abordada por Gollnick et al, "Comparison of Combined Azaleic Acid Cream Plus Oral Minocycline with Oral Isotretinoin in Severe Acne", Eur. J. Dermatol., 11:538-544 (2001). Gollnick avaliou doentes tratados durante seis meses com uma combinação de minociclina oral e um creme de ácido azaleico de aplicação tópica e concluiu que, decorridos dois meses, do tratamento com esta combinação resultou uma diminuição de 60% no número de lesões profundas de acne (quistos e nódulos) e uma diminuição de 100% decorridos quatro meses. Assim, a minociclina é uma terapia eficaz para a acne nodular quando combinada com ácido azaleico de aplicação tópica.

O modo de actuação da minociclina e de outros antibióticos da família das tetraciclinas no tratamento de lesões de acne não é bem conhecido. Ashley, Publicação do pedido de patente EUA N°. 2004/0147492 revela que os compostos de tetraciclina, incluindo a minociclina e a doxiciclina, são eficazes no tratamento da acne quando administrados a uma pessoa numa quantidade que não tem substancialmente qualquer efeito antibiótico. Os dados de Ashley indicam que é algo mais do que o efeito antibiótico destes fármacos que exerce o efeito anti-acne favorável, embora não tenha sido possível determinar qual é o modo de actuação anti-acne das tetraciclinas. Uma vez que não é a actividade antibiótica destes compostos que é responsável pelo seu efeito anti-acne, é claro que não é possível extrapolar o nível de eficácia dos antibióticos de tetraciclina no tratamento de acne para antibióticos que não fazem parte da família das tetraciclinas.

A azitromicina é o nome genérico do 9-deoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, um antibiótico de largo espectro derivado da eritromicina A. A sua descoberta foi feita independentemente por Bright, Patente EUA N°. 4.474.768 e por Kobrehel, Patente EUA N°. 4.517.359, nas quais foi referenciada pela designação de N-metil-11-aza-10-deoxo-10-dihidroeritromicina A. Bright e Kobrehel divulgaram a azitromicina sob uma forma higroscópica. Allen, Patente EUA

Nº. 6.268.489, divulga uma forma de azitromicina dihidratada não higroscópica. Ambas as formas, a monohidratada e a dihidratada, são eficazes no tratamento de infecções bacterianas quando administradas sistemicamente.

Diversos artigos científicos publicaram estudos relativos à eficácia da azitromicina no tratamento de lesões de acne inflamatória. Fernandez-Obregon, "Azithromycin for the Treatment of Acne," International Journal of Dermatology, 39:45-50 (2000), revela que a azitromicina administrada num regime de dose pulsada é tão eficaz como outros antibióticos testados no tratamento de lesões de acne inflamatória.

Fernandez-Obregon comparou a administração sistémica de doxiciclina, eritromicina, minociclina, e tetraciclina com a administração três vezes por semana de azitromicina e concluiu que o regime de tratamento com azitromicina se revelou tão eficaz como os regimes diários de tratamento com outros antibióticos para tratar as lesões de acne inflamatória, ainda que a azitromicina tenha sido administrada numa frequência muito inferior à dos restantes antibióticos. O tratamento da acne com azitromicina, e não com minociclina ou doxiciclina, é desejável devido ao amplo leque de efeitos secundários nocivos observados em utilizadores de minociclina e doxiciclina. O uso da minociclina foi associado a descoloração cutânea, efeitos sobre o sistema nervoso central tais como tonturas e pseudomotor cerebri, e um sindroma do tipo lúpus. O uso de doxiciclina foi associado a perturbações gastrointestinais, esofagite erosiva e fotosensibilidade. Tanto a minociclina como a doxiciclina estão também associados a Candida vaginitis. Embora subsistam algumas dúvidas quanto ao uso da azitromicina poder provocar Candida vaginitis, não se conhecem casos em que a azitromicina cause qualquer um dos efeitos secundários supra mencionados quando associada à minociclina ou à doxiciclina. Acresce o facto de a minociclina e a doxiciclina estarem colocadas na Gravidez de categoria D, na qual se incluem fármacos que apresentam alguns riscos significativos e que só devem ser usados na gravidez desde que as alternativas sejam piores. Em contrapartida, a azitromicina é um fármaco de Gravidez de categoria B, onde se incluem

fármacos utilizados regularmente e com segurança durante a gravidez, e cuja utilização é considerada segura quando há uma necessidade clínica de recorrer ao fármaco.

O estudo Fernandez-Obregon tratou doentes que sofriam de pelo menos 12 lesões de acne inflamatória, definidas como pápulas, pústulas, ou quistos. Os doentes foram classificados relativamente à redução do número de lesões que se associava a cada tratamento. O artigo de Fernandez-Obregon não estabeleceu qualquer distinção entre os diferentes tipos de lesões inflamatórias e é possível, se não mesmo provável, que nenhum dos doentes tratados apresente lesões nodulares ou quísticas, ou apresente no máximo uma ou duas destas lesões. De igual modo, pelo facto de a acne nodular ou quística ser considerada uma forma distinta de acne que requer uma terapia específica e de o propósito do estudo Fernandez-Obregon ser a comparação entre a eficácia da azitromicina e a de outros antibióticos, bem conhecidos por serem eficazes no tratamento de lesões inflamatórias papulares e pustulares mas não nodulares ou quísticas, é evidente para um especialista na matéria que os doentes tratados no estudo Fernandez-Obregon, embora podendo apresentar uma ou duas lesões quísticas, não teriam sido incluídos no estudo se sofressem de uma forma distinta e mais grave de acne nodular.

Um estudo similar foi reportado por Singhi, MK, et al, "Comparison of Oral Azithromycin Pulse with Daily Doxycycline in the Treatment of Acne Vulgaris," Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 69(4):274-276 (2003). Singhi comparou a azitromicina administrada numa dose de 500 mg durante três dias consecutivos num ciclo de 10 dias com doxiciclina administrada diariamente a uma população de doentes que sofriam de acne inflamatória moderada a grave. Cada um dos doentes recebeu igualmente uma terapia tópica de eritromicina ao longo do estudo.

Cada um dos doentes foi classificado em função da gravidade da acne antes do início da terapia e no final desta. A gravidade da acne foi classificada contando o número de comedões, pápulas, pústulas, e lesões infiltradas, e quísticas, multiplicando o número de cada tipo de lesão pelo

índice de gravidade da mesma (0,5 para comedões, 1 para pápulas, 2 para pústulas, 3 para lesões infiltradas, e 4 para quistos), e somando os resultados.

A exemplo de Fernandez-Obregon, Singhi não revela se algum dos doentes estudados sofria de acne nodular e não há qualquer pista de que algum dos doentes sofresse de nódulos múltiplos de acne. Os resultados divulgados de Singhi são semelhantes aos de Fernandez-Cbregon e mostraram que a azitromicina é uma medicação eficaz para tratar a acne vulgaris na forma moderada a grave.

Resulta claro dos dados divulgados por Fernandez-Obregon e Singhi que a acne nodular não foi tratada nos seus estudos. Pelo facto de há muito se procurar uma terapia eficaz para a acne nodular que não produza os efeitos secundários graves da isotretinoína, se qualquer um destes estudos tivesse apresentado uma terapia eficaz de antibióticos contra a acne nodular ou quística, este resultado teria sido claramente anunciado como um progresso na terapia da acne.

Assim sendo, mantém-se até à data a necessidade de encontrar uma terapia eficaz para a acne nodular que não apresente efeitos secundários graves, como os que ocorrem com a isotretinoína e possivelmente com a terapia de antibióticos da família da tetraciclina.

Inncenzi D et. al, "*Moderate acne vulgaris: Efficacy, safety and compliance of a systemic treatment with azithromycin for 12 weeks.*" *Dermatologica Clinica* 200507 IT, 25(3): 126-130 (2005), divulga o uso da azitromicina no tratamento da acne vulgaris moderada. Rafiei R et. al, "*Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgazis*", *Journal of Dermatological Treatment*, 17(4): 217-221 (2006), divulga o uso da azitromicina no tratamento da acne vulgaris em geral, mais especificamente a acne vulgaris papulopustular.

Descrição da invenção

Os inventores descobriram inesperadamente que a administração sistémica de azitromicina é eficaz no tratamento de nódulos associados a acne, como doentes que sofrem de acne vulgaris nodular. Os inventores descobriram ainda que a administração sistémica de azitromicina é eficaz no tratamento dos sintomas de acne vulgaris nodular grave.

Conforme se utiliza no presente documento, o termo "acne" significa acne vulgaris.

Conforme se utiliza no presente documento, o termo "nódulo" no contexto do presente pedido refere-se a uma lesão de acne que é uma lesão sólida palpável com mais de 5 mm de diâmetro e que entra na pele em profundidade.

Conforme se utiliza no presente documento, a expressão "acne (ou acne inflamatória) com a presença de nódulos" refere-se a acne vulgaris em que um ou mais nódulos de acne estão presente na pele.

Conforme se utiliza no presente documento, a expressão "acne nodular" ou "acne vulgaris nodular" refere-se a acne vulgaris na qual três ou mais nódulos de acne estão presentes na pele.

Conforme se utiliza no presente documento, a expressão "acne nodular grave" ou "acne vulgaris nodular grave" refere-se a um caso de acne vulgaris no qual um doente que sofra de acne vulgaris apresenta cinco ou mais nódulos de acne na pele. Habitualmente, os doentes com um ou mais nódulos de acne apresentam manifestações adicionais de acne inflamatória, incluindo múltiplas lesões papulares ou pustulares.

A invenção consiste num método de utilização de azitromicina para tratar nódulos de acne devidos a acne inflamatória ou acne vulgaris nodular. Em conformidade com o uso da invenção, um doente que sofra de nódulos de acne causados por acne vulgaris nodular ou acne inflamatória grave recebe uma administração sistémica de azitromicina numa

dosagem e por um período suficientes para reduzir o número de nódulos de acne presentes na pele. Isto dá origem a uma melhoria no aspecto e na auto-imagem do doente e reduz ou elimina a dor importante e o desconforto que muitas vezes se associam aos nódulos de acne. O doente pode sofrer de acne inflamatória com nódulos, provenientes, por exemplo, de acne vulgaris nodular ou até mesmo de acne vulgaris nodular grave.

A azitromicina administrada pode ser qualquer forma farmaceuticamente aceitável de azitromicina que seja eficaz no tratamento de infecções bacterianas ou acne. As formas recomendadas de azitromicina incluem as formas monohidratada e dihidratada , tal como divulgado nas Patentes EUA N°. 4.474.768; 4.517.359; e 6.268.489.

O doente que utiliza a invenção é habitualmente um ser humano, mas também pode ser proveniente de uma clínica veterinária, como por exemplo um cão ou um gato. Os doentes humanos da invenção podem ser do sexo masculino ou feminino e de qualquer raça ou idade. Habitualmente, o doente humano da invenção tem idade compreendida entre 12 e 25 anos, embora os doentes com menos de 12 anos e mais de 25 anos possam também ser elegíveis para o método da invenção.

A administração da azitromicina em conformidade com a presente invenção é feita por qualquer via pela qual a azitromicina pode ser administrada sistemicamente. Exemplos de vias de administração em conformidade com a invenção incluem vias parenterais, tais como injecção intramuscular ou subcutânea, e vias orais, tais como comprimidos, cápsulas, líquidos, ou pós de deglutição que contenham azitromicina. Inúmeros e diferentes regimes para a administração de azitromicina no tratamento de acne vulgaris e doenças bacterianas têm sido utilizados. Considera-se que qualquer um destes regimes pode ser utilizado com sucesso em relação com o método da presente invenção. A quantidade de azitromicina administrada em conformidade com a invenção é aquela que se

revele eficaz na redução no número de nódulos num doente afectado por acne vulgaris nodular ou nodular grave.

Assim, a azitromicina pode ser administrada num regime de dosagem pulsada. A título de exemplo, a azitromicina pode ser administrada numa dosagem de 250 mg de azitromicina durante 3 ou 4 dias, a que se segue um período de não administração de azitromicina durante 3 a 7 dias, e depois ciclos repetidos de 3 ou 4 dias de administração e 3 a 7 dias de não administração. Se necessário, é possível administrar uma dose de ataque de azitromicina, 500 mg por exemplo, antes do início da dose diária de 250 mg de azitromicina. Uma alternativa ao regime da dosagem pulsada é *por* ciclos repetidos de uma semana com administração diária de 250 mg de azitromicina seguida de uma semana sem administração de azitromicina.

Um método preferencial de administração de azitromicina em conformidade com o uso da invenção é a dosagem diária, isto é, dosagem não pulsada, de azitromicina. Neste método de administração, uma dosagem de azitromicina é administrada diariamente até que os sintomas de acne nodular tenham diminuído ou desaparecido. A dosagem de azitromicina administrada diariamente pode ser qualquer dosagem que se revele eficaz no tratamento dos nódulos de acne. Exemplos de dosagens diárias de azitromicina encontram-se descritos nos Exemplos seguintes.

Independentemente do regime de dosagem utilizado, a administração de azitromicina pode ser continuada por um período de tempo suficiente para reduzir ou eliminar os sinais e os sintomas de acne vulgaris nodular, como a redução do número de nódulos. Preferencialmente, há uma redução de 66% ou mais no número de nódulos na sequência do tratamento em conformidade com a invenção em comparação com o número existente no início da terapia. Mais preferencialmente, a redução é de 75% ou mais. Mais preferencialmente, a redução é de 80% ou mais, numa configuração preferida não devem subsistir nódulos na sequência do tratamento. Embora se possa

obter uma melhoria na acne nodular depois de apenas uma ou duas semanas de tratamento, a duração habitual da terapia em conformidade com a invenção é de um mês ou mais, atingindo com frequência 2, 3, ou mais meses.

Se necessário, a azitromicina pode ser administrada em combinação com outras medicações ou terapias tópicas ou sistémicas, por via oral, por exemplo, úteis no tratamento dos sintomas da acne. Os produtos de limpeza da pele e agentes bactericidas tais como o peróxido de benzoílo ou ácido azaleico, e agentes comedolíticos e queratolíticos como o ácido salicílico, ácidos alfa-hidróxido, e retinóides como a tretinoína, adapaleno e tazaroteno, são frequentemente usados no tratamento da acne. Podem também aplicar-se antibióticos tópicos como eritromicina, clindamicina, ou tetraciclina. Em conformidade com a invenção, é preferível que não se administrem outros antibióticos sistémicos para além da azitromicina. Uma tal combinação terapêutica de antibióticos sistémicos, embora não preferida, cai no âmbito da presente invenção. É também do âmbito da invenção o recurso à azitromicina tal como se descreve no presente documento em conjunto com isotretinoína oral para o tratamento de acne nodular grave. Considera-se que a administração de azitromicina pode provocar uma redução da dose e da duração do tratamento com isotretinoína, o que é um aspecto importante a ter em conta atendendo à incidência e gravidade dos efeitos secundários da isotretinoína, ou pode aumentar a eficácia clínica global do regime de isotretinoína.

A invenção pode ainda ser exemplificada pelos seguintes exemplos não limitativos. Nos exemplos, os doentes incluídos no estudo eram do sexo masculino ou feminino, pertencentes a qualquer raça, de idade igual ou superior a 16 anos, apresentando 20 a 60 lesões inflamatórias (pápulas ou pústulas), 20 a 150 lesões não inflamatórias (comedões ou comedões brancos), e 3 a 10 nódulos.

Exemplo 1

Os doentes que apresentavam acne vulgaris grave com nódulos múltiplos foram registados num estudo clínico de fase aberta no qual cada doente recebia uma dose oral de 250 mg de azitromicina durante os 3 meses de duração do estudo. As contagens de lesões foram registadas na linha de base antes do início do tratamento e 1, 2, e 3 meses após o início do tratamento. Dos 18 doentes que permaneceram no estudo durante mais de 1 mês, apenas 2 não responderam favoravelmente ao tratamento. Estes 2 doentes tinham 9 e 8 nódulos, respectivamente, na linha de base e 8 e 13 nódulos, respectivamente, dois meses após o início da terapia. Das respostas favoráveis, dois doentes que iniciaram o estudo com 3 nódulos apresentavam 2 nódulos no final dos 3 meses do estudo. Os restantes 14 doentes que responderam favoravelmente ao tratamento tinham em média 6,7 nódulos na linha de base (num intervalo de 4 a 10 nódulos) e melhoraram não apresentando qualquer nódulo (10 doentes) ou no máximo 1 nódulo (4 doentes) no final do tratamento de três meses.

## Exemplo 2

Um outro conjunto de doentes com acne vulgaris grave foi registado num estudo clínico de fase aberta como no Exemplo 1, excepto que cada doente recebeu uma dose oral diária de 250 mg de azitromicina durante uma semana, seguida de uma semana sem azitromicina, ciclo que se repetiu ao longo dos 3 meses de duração do estudo. Dos 18 doentes que permaneceram no estudo durante mais de 1 mês, apenas 2 não responderam favoravelmente ao tratamento. Estes 2 doentes tinham 6 e 10 nódulos, respectivamente, na linha de base e 5 e 8 nódulos, respectivamente, dois meses após o início da terapia. Três doentes registaram uma eliminação parcial dos nódulos durante o estudo. Estes doentes tinham 9, 10, e 6 nódulos, respectivamente, na linha de base e 3, 4 e 2 nódulos, respectivamente, no final do estudo. Os restantes 13 doentes que responderam favoravelmente ao tratamento tinham em média

6,2 nódulos na linha de base (num intervalo de 3 a 10 nódulos) e melhoraram não apresentando qualquer nódulo (10 doentes) ou no máximo 1 nódulo (3 doentes) no final do tratamento de três meses.

### Exemplo 3

Um outro conjunto de doentes com acne vulgaris grave foi registado num estudo clínico de fase aberta como no Exemplo 1, excepto que cada doente recebeu uma dose oral diária de 125 mg de azitromicina durante os 3 meses de duração do estudo. Dos 20 doentes que permaneceram no estudo durante mais de um mês, apenas 2 não responderam favoravelmente ao tratamento. Estes 2 doentes tinham 8 e 3 nódulos, respectivamente, na linha de base, e 10 e 4 nódulos, respectivamente, dois meses após o início da terapia. Os restantes 18 doentes que responderam favoravelmente ao tratamento tinham em média 5,1 nódulos na linha de base (num intervalo de 3 a 8 nódulos) e melhoraram não apresentando qualquer nódulo (13 doentes) ou no máximo 1 nódulo (5 doentes) no final do tratamento de três meses.

Os dados dos Exemplos 1 a 3 estão resumidos na Tabela 2.

	Exemplo 1 250 mg/dia	Exemplo 2 250 mg/dia semana sim, semana não	Exemplo 3 125 mg/dia	Total Exemplos 1 a 3
Número de doentes	18	18	20	56
Número de boas respostas	16	16	18	50
Percentagem de boas respostas	88.9	88.9	90.0	89.3
Número de nódulos	117	115	103	335
Nódulos remanescentes após tratamento	29	25	19	73
Percentagem de nódulos eliminados	75.2	78.3	81.6	78.2
Número de	100	99	92	291

nódulos nas boas respostas				
Nódulos nas boas respostas após tratamento	8	12	5	25
Percentagem de nódulos eliminados nas boas respostas	92.0	87.9	94.6	91.4

Como se vê nos Exemplos 1 a 3 e na Tabela 2, a administração sistémica de azitromicina é altamente eficaz no tratamento de acne vulgaris nodular, incluindo acne vulgaris nodular grave. Os dados acima mostram que cerca de 90% dos doentes que sofrem de acne nodular grave que foram tratados com azitromicina sistémica em conformidade com a invenção responderam favoravelmente a tal tratamento, e que nos doentes que responderam favoravelmente a este tratamento, mais de 90% dos nódulos foram eliminados.

#### Exemplo 4

Num outro estudo, doze doentes que apresentavam sintomas de acne nodular foram divididos em três grupos, cada um dos quais foi tratado com azitromicina diária em dosagens inferiores às normalmente usadas no tratamento de infecções bacterianas. Geralmente, a azitromicina é administrada em regime pulsado numa dosagem de 500 mg durante vários dias, seguida por vários dias sem administração de azitromicina, ou esta é administrada várias vezes por semana numa dosagem de 250 mg. Habitualmente, administra-se uma dose de ataque de 500 mg no início da terapia com azitromicina.

No presente estudo, a azitromicina foi administrada para o tratamento de acne nodular a dosagens inferiores às usadas para tratar infecções bacterianas. Um primeiro grupo tinha cinco doentes, cada um dos quais foi tratado diariamente com 40 mg de azitromicina. Um segundo grupo tinha quatro doentes, cada um dos quais foi tratado diariamente com 80 mg de

azitromicina. Um terceiro grupo tinha 3 doentes, cada um dos quais foi tratado diariamente com 120 mg de azitromicina. Todos os tratamentos demoraram 6 semanas.

Antes do início do protocolo de tratamento, contaram-se os nódulos faciais de cada doente. O número destas lesões foi contado de novo no 21º dia do tratamento e no 42º dia. Além disto, a localização de cada nódulo facial foi registada no início do tratamento e foi também avaliada a evolução de cada nódulo específico ao longo do período de tratamento. Os resultados deste estudo encontram-se nas Tabelas 3 a 6, e são analisados abaixo.

		Contagens de nódulos faciais		
Tratamento	Doente	Dia 0	Dia 21	Dia 42
40 mgs	A	3	2	0
	B	5	1	0
	C	4	0	0
	D	5	2	0
	E	6	1	1
80 mgs	F	8	5	
	G	7	3	
	H	4	0	0
	I	5	1	1
120 mgs	J	3	3	
	K	4	0	
	L	3	0	0

Tabela 3

A Tabela 3 mostra o número de nódulos faciais de acne em cada um dos doentes do grupo tratado com a terapia de baixa dose de azitromicina. Como se pode ver, na sequência do tratamento com 40, 80, ou 120 mg de azitromicina, registou-se um nítido decréscimo no número de nódulos no 21º e 42º dia do tratamento. Com o tratamento diário de 40 mg de azitromicina, os nódulos faciais nos cinco doentes diminuíram 74% após 21 dias e 96% após 42 dias. Com o tratamento diário de 80 mg de azitromicina, os nódulos faciais nos quatro doentes diminuíram 62,5% após 21 dias e 89% nos dois doentes avaliados após 42

dias. Com o tratamento de 120 mg diárias de azitromicina, os nódulos faciais nos três doentes diminuíram 70% após 21 dias.

A Tabela 4 mostra a resposta de cada nódulo de acne específico nos doentes tratados diariamente com 40 mg de azitromicina. Como se vê na Tabela 4, cada um dos nódulos presentes em cada um dos 5 doentes no início da terapia foi eliminado ou no 21º ou no 42º dia do tratamento. Todos menos um dos nódulos apresentados pelos 5 doentes diminuiu em tamanho no 21º dia de tratamento, e todos os nódulos tinham desaparecido no 42º dia. Adicionalmente, apenas 1 destes doentes registrou o desenvolvimento de um novo nódulo durante o período de tratamento.

Tratamento	Doente	Lesão n°.	Tamanho dos nódulos faciais (mm)		
			Dia 0	Dia 21	Dia 42
40 mg/dia	A	1	9	0	0
		2	9	9	0
		3	10	7	0
	B	1	5	3	0
		2	5	3	0
		3	6	2	0
		1			
		4	5	2	0
		5	5	2	0
	C	1	5	0	0
		2	7	0	0
		3	5	0	0
		4	6	0	0
	D	1	6	0	0
		2	8	6	0
		3	9	5	0
		4	7	0	0
		5	6	0	0
	E	1	6	0	0
		2	8	0	0
		3	7	0	0
		4	7	0	0
		5	7	0	0
		6	6	5	0
		7			8

Tabela 4

A Tabela 5 mostra a resposta de cada nódulo de acne específico nos doentes tratados com 80 mg de azitromicina. Com a administração diária de 80 mg de azitromicina, todos os nódulos presentes inicialmente em três dos quatro doentes no início da terapia desapareceram. No outro doente, desapareceram 2 dos 8 nódulos aos 21 dias e melhoraram cinco dos restantes seis nódulos aos 21 dias, mas não houve observação aos 42 dias. Dois dos quatro doentes apresentaram desenvolvimento de nódulos adicionais durante o período de tratamento, com 3 novos nódulos pequenos observados num doente ao 21º dia e um novo nódulo maior observado num doente ao 42º dia.

Tratamento	Doente	Lesão n.º.	Tamanho dos nódulos faciais (mm)		
			Dia 0	Dia 21	Dia 42
80 mg/dia	F	1	10	4	—
		2	10	0	—
		3	7	6	—
		4	6	5	—
		5	7	0	—
		6	8	5	—
		7	10	5	—
		8	7	7	—
G		1	6	0	—
		2	6	0	—
		3	6	0	—
		4	5	0	—
		5	5	0	—
		6	5	0	—
		7	5	0	—
		8		4	—
H		9		3	—
		10		4	—
		1	7	0	0
		2	8	3	0
		3	6	0	0
		4	7	4	0
		1	9	0	0
		2	6	0	0
I		3	5	0	0
		4	7	5	0
		5	7	0	0
		6			7

Tabela 5

A Tabela 6 mostra a resposta de cada nódulo de acne específico nos doentes tratados diariamente com 120 mg de azitromicina. Com a administração diária de 120 mg de azitromicina, todos os nódulos presentes inicialmente em três dos quatro doentes no início da terapia desapareceram. O desaparecimento de nódulos nestes doentes estava concluído no 21º dia da terapia. Apenas um doente não respondeu à terapia e cada um dos nódulos que apresentava no inicio da terapia se mantinha no 21º dia.

Tratamento	Doente	Lesão nº.	Tamanho dos nódulos faciais (mm)		
			Dia 0	Dia 21	Dia 42
120 mg/dia	J	1	5	5	-
		2	5	6	
		3	5	5	-
	K	1	7	0	-
		2	5	0	
		3	6	0	-
		4	5	0	
	L	1	7	0	0
		2	8	0	0
		3	5	0	0

Tabela 6

Os resultados deste estudo estabelecem a inesperada eficácia da azitromicina de administração sistémica no tratamento de nódulos de acne, mesmo com níveis de dosagem de azitromicina bem inferiores aos utilizados para tratar infecções bacterianas.

O uso da invenção representa um progresso significativo no tratamento de nódulos associados a acne inflamatória grave ou nodular uma vez que constitui uma opção terapêutica para tratar estes casos difíceis de acne e evita o recurso à isotretinoína, ou reduz a quantidade ou a duração da terapia

com isotretinoína que teria de ser usada se não houvesse alternativa. Adicionalmente, o tratamento dos nódulos de acne com azitromicina é mais eficaz do que o tratamento com antibióticos de tetraciclina, como por exemplo minociclina ou doxiciclina. O uso da invenção, por conseguinte, representa uma importante alternativa no tratamento de nódulos de acne, que se revela especialmente vantajosa atendendo à presença de efeitos secundários que ocorrem com a terapia de minociclina e doxiciclina.

Lisboa, 30 de Novembro de 2011.

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Uma composição que compreende azitromicina para ser usada num método para tratar acne vulgaris nodular num doente que sofra da doença e compreendendo a administração sistémica da composição ao doente numa quantidade e pelo tempo suficientes para diminuir o número de nódulos de acne presentes na pele do doente.
2. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 1 em que a pessoa sofre de acne inflamatória com a presença de três ou mais nódulos de acne.
3. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 2 em que o doente sofre de acne vulgaris nodular.
4. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 2 em que o doente sofre de acne vulgaris nodular grave.
5. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a administração sistémica da azitromicina é oral.
6. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a azitromicina é administrada ao doente num regime de dosagem com a duração igual ou superior a um mês.
7. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a azitromicina é administrada diariamente.

8. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que a azitromicina é administrada num regime de dosagem pulsada.

9. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a dosagem média da azitromicina administrada no decurso do tratamento é igual ou inferior a 250 mg/dia.

10. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 9 em que, durante qualquer um dos dias do tratamento, a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 250 mg.

11. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 10 em que, durante qualquer um dos dias do tratamento, a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 125 mg.

12. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 11 em que a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 120 mg por dia.

13. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 12 em que a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 80 mg por dia.

14. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 13 em que a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 40 mg por dia.

15. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a azitromicina é o único agente sistémico administrado ao doente para o tratamento de acne vulgaris.

16. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 em que a azitromicina é administrada em conjunto com uma medicação sistémica eficaz para o tratamento de acne vulgaris.

17. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 16 em que a medicação sistémica é isotretinoína.

18. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 em que a azitromicina é administrada em combinação com uma ou mais terapias ou medicações tópicas anti-acne.

19. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 18 em que a medicação tópica anti-acne é um retinóide.

Lisboa, 30 de Novembro de 2011.

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Uma composição que compreende azitromicina para ser usada num método para tratar acne vulgaris nodular num doente que sofra da doença e compreendendo a administração sistémica da composição ao doente numa quantidade e pelo tempo suficientes para diminuir o número de nódulos de acne presentes na pele do doente.
2. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 1 em que a pessoa sofre de acne inflamatória com a presença de três ou mais nódulos de acne.
3. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 2 em que o doente sofre de acne vulgaris nodular.
4. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 2 em que o doente sofre de acne vulgaris nodular grave.
5. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a administração sistémica da azitromicina é oral.
6. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a azitromicina é administrada ao doente num regime de dosagem com a duração igual ou superior a um mês.
7. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a azitromicina é administrada diariamente.

8. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que a azitromicina é administrada num regime de dosagem pulsada.

9. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a dosagem média da azitromicina administrada no decurso do tratamento é igual ou inferior a 250 mg/dia.

10. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 9 em que, durante qualquer um dos dias do tratamento, a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 250 mg.

11. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 10 em que, durante qualquer um dos dias do tratamento, a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 125 mg.

12. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 11 em que a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 120 mg por dia.

13. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 12 em que a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 80 mg por dia.

14. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 13 em que a azitromicina é administrada numa dosagem igual ou inferior a 40 mg por dia.

15. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a azitromicina é o único agente sistémico administrado ao doente para o tratamento de acne vulgaris.

16. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 em que a azitromicina é administrada em conjunto com uma medicação sistémica eficaz para o tratamento de acne vulgaris.

17. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 16 em que a medicação sistémica é isotretinoína.

18. A composição para usar em conformidade com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 em que a azitromicina é administrada em combinação com uma ou mais terapias ou medicações tópicas anti-acne.

19. A composição para usar em conformidade com a reivindicação 18 em que a medicação tópica anti-acne é um retinóide.

Lisboa, 30 de Novembro de 2011.