



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 962 380**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/65 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2018 PCT/IB2018/000938**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2019 WO19016609**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2018 E 18779747 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3654988**

④ Título: **Sarecyclina para el tratamiento de lesiones de acné no inflamatorias**

⑩ Prioridad:

21.07.2017 US 201762535572 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.03.2024

⑩ Titular/es:

**ALMIRALL, LLC (100.0%)
101 Lindenwood Drive, Suite 400
Malvern, Pennsylvania 19355, US**

⑩ Inventor/es:

**BERK, DAVID;
KAOUKHOV, ALEXANDRE;
SNIUKIENE, VILMA y
SCHMITZ, CARSTEN**

⑩ Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 962 380 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

Sareciclina para el tratamiento de lesiones de acné no inflamatorias

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos con n.º 62/535.572, presentada el 21 de julio de 2017.

Campo de la invención

- 10 La presente divulgación se refiere a un compuesto para usar en el tratamiento de lesiones de acné vulgar no inflamatorio.

Antecedentes de la invención

- 15 El acné vulgar, también conocido como acné, normalmente es un trastorno inflamatorio de la piel con lesiones inflamatorias tales como pápulas y pústulas. El acné también puede estar presente con lesiones no inflamatorias, también conocidas como comedones abiertos y cerrados. El acné es un trastorno resultante de hormonas que afectan las glándulas sebáceas, lo que conduce a poros obstruidos y brotes de lesiones o granos. El acné es la enfermedad de la piel más común en los Estados Unidos de América, afectando a casi 17 millones de personas. El acné grave 20 puede provocar desfiguración y cicatrices permanentes.

El acné se describe como un trastorno de las unidades pilosebáceas (PSU, por sus siglas en inglés). Las PSU, que se encuentran en la mayor parte del cuerpo, consisten en glándulas sebáceas, que producen una sustancia aceitosa que normalmente se vacía en la superficie de la piel a través de la abertura del folículo, también llamado poro. Cuando 25 el folículo se tapa, la mezcla de aceite y células permite que las bacterias que normalmente viven en la piel crezcan en los folículos obstruidos. Dependiendo de la cantidad de oxígeno que pueda penetrar en los folículos, las bacterias pueden producir sustancias químicas y enzimas y atraer glóbulos blancos que provocan inflamación. El folículo obstruido se descompone, el sebo, las células de la piel desprendidas y las bacterias se diseminan en los tejidos cercanos, lo que lleva a lesiones (es decir, lesiones inflamatorias) o granos. Las lesiones inflamatorias se caracterizan 30 por la presencia de pápulas, pústulas y nódulos (quistes) y se clasifican en papulopustulares y/o nodulares. Se asigna un grado de gravedad, basado en una aproximación del recuento de lesiones, como leve, moderado o grave (Dermat Skin disease Atlas). A diferencia de las lesiones inflamatorias, las lesiones no inflamatorias consisten en comedones abiertos y cerrados y suelen aparecer antes que las lesiones inflamatorias. Los comedones cerrados o puntos blancos aparecen como microquistes blancos. La apertura folicular es apenas perceptible. Los comedones abiertos o puntos 35 negros tienen un orificio folicular dilatado que contiene un tapón con una superficie oscura. La abertura puede ser pequeña o muy grande.

Los compuestos de tetraciclina o las tetraciclinas son antibióticos conocidos de "amplio espectro" y se han utilizado ampliamente con fines terapéuticos. Las tetraciclinas son fármacos bacteriostáticos y actúan uniéndose de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Esto inhibe la adición de aminoácidos al péptido en crecimiento, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas también presentan propiedades antiinflamatorias y anticolagenolíticas que no están relacionadas con la actividad antibiótica (Cutis, 75(4 Suppl): 6-11, 40 abril de 2005).

45 Por ejemplo, se ha descubierto que las tetraciclinas son farmacológicamente muy eficaces contra las rickettsias y varias bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo el linfogranuloma venéreo, la conjuntivitis de inclusión y la psitacosis. Se pueden encontrar ejemplos de composiciones de análogos de tetraciclina farmacéuticamente activas en las patentes de Estados Unidos n.º 2.980.584; 2.990.331; 3.062.717; 3.165.531; 3.454.697; 3.557.280; 3.674.859; 3.957.980; 4.018.889; 4.024.272; y 4.126.680. Algunas tetraciclinas también pueden usarse para tratar trastornos 50 inflamatorios de la piel, incluyendo dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenoso, acné y rosácea.

Después de que el uso generalizado de tetraciclinas para enfermedades mayores y menores provocara resistencia a estos antibióticos, se desarrollaron compuestos de tetraciclina sustituida para tratar infecciones bacterianas, inflamación, neoplasias y otras afecciones. Entre los ejemplos de estos compuestos de tetraciclina se incluyen sin 55 limitación: clortetraciclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, sanciclina, quelocardina, rolitetraciclina, limeciclina, apiciclina, clomociclina, guameciclina, megluciclina, mepilciclina, penimepiciclina, pipaciclina, etamociclina y penimociclina. Por ejemplo, se han descrito compuestos de tetraciclina sustituida en los documentos WO 2008/079339 y WO 2008/079363. El compuesto de tetraciclina sareciclina se investigó por su eficacia en el tratamiento del acné vulgar facial (principalmente lesiones inflamatorias, pero también 60 lesiones no inflamatorias como medida secundaria) en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01628549>.

Sigue existiendo la necesidad de tratamientos para el acné vulgar, en particular, para el tratamiento de lesiones no inflamatorias y los síntomas de las mismas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto, cuyo compuesto es una amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en una cantidad terapéuticamente eficaz en el tratamiento de la lesión de acné vulgar no inflamatorio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal cristalina de hidrocloruro de amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico.

Esta sal cristalina puede ser, por ejemplo, un *mono* clorhidrato, un *mono* mesilato o un *mono* sulfato. Específicamente, la sal cristalina puede ser hidrocloruro de amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la media de la reducción absoluta de las lesiones no inflamatorias para sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias al inicio del estudio, como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra la media del porcentaje de reducción de lesiones no inflamatorias para sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias al inicio del estudio, como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra la media de la reducción absoluta de las lesiones no inflamatorias para sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias al inicio del estudio, como se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 4 muestra la media del porcentaje de reducción de lesiones no inflamatorias para sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias al inicio del estudio, como se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 5 muestra la reducción absoluta media y el cambio porcentual en las lesiones no inflamatorias desde el momento basal hasta la visita final (Semana 12) como se describe en el Ejemplo de referencia.

25 Descripción detallada de la invención

Ahora se ha descubierto que las lesiones no inflamatorias y/o sus síntomas, particularmente aquellos asociados con acné vulgar o acné vulgar facial, se puede tratar usando la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (sareciclina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. También se ha descubierto que el tratamiento profiláctico para lesiones no inflamatorias y/o síntomas de las mismas se puede realizar usando la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (sareciclina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 Las lesiones no inflamatorias comprenden comedones abiertos y cerrados. Un comedón abierto, conocido comúnmente como punto negro, es un folículo piloso obstruido no infectado con un orificio dilatado o abierto. Un comedón cerrado, conocido comúnmente como punto blanco, es un folículo piloso obstruido no infectado que tiene un orificio folicular dilatado que contiene un tapón con una superficie de piel oscura.

40 Los síntomas o signos de lesiones no inflamatorias varían dependiendo de la gravedad de la afección del sujeto y pueden asociarse con pequeñas masas epidérmicas parecidas a quistes que se manifiestan en la superficie de la piel, que pueden tener un color parecido a la carne y/o a puntos oscuros, que pueden parecer de color marrón o negro en la superficie de la piel.

45 Se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco o una cantidad segura y clínicamente eficaz del fármaco y preferentemente, tal administración se realiza durante un período de tiempo suficiente para reducir el número, tamaño y/o aparición de lesiones no inflamatorias.

50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad que puede ser eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento contra la afección. La cantidad eficaz variará dependiendo de la afección y de su gravedad, así como de la edad, peso y estado general del sujeto, como también de la duración del tratamiento.

55 La expresión "cantidad segura y clínicamente eficaz", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto o composición lo suficientemente alta como para modificar significativamente positivamente los síntomas y/o la afección a tratar, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (con una relación riesgo/beneficio razonable), dentro del alcance del buen criterio médico. La cantidad segura y

60 clínicamente eficaz de principio activo para usar en el método de la presente invención variará con la afección particular que se esté tratando, la edad y el estado físico del paciente a tratar, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea, el principio activo particular que se esté empleando, los excipientes farmacéuticamente aceptables particulares utilizados y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del personal médico asistente.

65 Los sujetos que se pueden tratar, de acuerdo con la presente invención, son sujetos que tienen y/o presentan lesiones

no inflamatorias y sujetos que pueden ser propensos a desarrollar lesiones no inflamatorias. En ciertas realizaciones, el sujeto puede tener al menos 10 lesiones no inflamatorias, al menos 20 lesiones no inflamatorias, al menos 30 lesiones no inflamatorias, al menos 40 lesiones no inflamatorias, al menos 50 lesiones no inflamatorias, al menos 60 lesiones no inflamatorias, al menos 70 lesiones no inflamatorias, al menos 80 lesiones no inflamatorias, al menos 90 lesiones no inflamatorias, al menos 100 lesiones no inflamatorias o al menos 110 lesiones no inflamatorias. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener menos de 10 lesiones no inflamatorias.

En un aspecto específico, el sujeto de acuerdo con la presente invención es un ser humano. En otro aspecto, el sujeto es un mamífero no humano.

Los términos "tratamiento" o "tratar", como se utiliza en el presente documento, incluyen el tratamiento terapéutico y/o profiláctico como se describe en el presente documento. Respecto al tratamiento de lesiones no inflamatorias, tal tratamiento incluye la disminución de la apariencia, el tamaño o el número de estas lesiones no inflamatorias en la piel y/o el alivio de al menos uno de los síntomas asociados con las lesiones no inflamatorias.

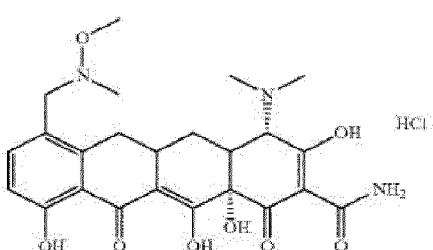
La expresión "tratamiento profiláctico", como se utiliza en el presente documento, incluye el tratamiento que reduce el aumento en el tamaño y/o número de lesiones no inflamatorias en la piel que de otro modo ocurrirían sin tal tratamiento. Preferentemente, el tratamiento profiláctico es un tratamiento preventivo de un sujeto, en donde el tratamiento preventivo puede prevenir un aumento en el número de lesiones no inflamatorias. El sujeto que necesita el tratamiento profiláctico puede no tener lesiones no inflamatorias o puede tener cualquier número de lesiones no inflamatorias, tal como los mencionados anteriormente. Por ejemplo, el tratamiento profiláctico puede ser adecuado para un sujeto que es propenso a desarrollar lesiones no inflamatorias, pero que puede no presentar lesiones no inflamatorias en el momento del tratamiento.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier aducto entre dos o más especies químicas que son capaces de sufrir transferencia de protones. Como tal, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" abarca aductos en los que se ha producido una transferencia completa de protones, aductos en los que se ha producido una transferencia parcial de protones (por ejemplo, en los que se forma una mezcla en equilibrio de especies cargadas y no cargadas) y/o aductos en los que no se ha producido una transferencia de protones pero las especies químicas están asociadas, por ejemplo, mediante puentes de hidrógeno. Se entiende que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también abarca aductos en los que están presentes pares iónicos cercanos. También se entenderá que el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca una serie continua de aductos entre los aductos en los que se ha producido una transferencia completa de protones para formar iones discretos y/o aductos en los que dos especies están asociadas pero la transferencia de protones no se ha producido o solo se ha producido parcialmente. Véase, por ejemplo, Childs *et al.* Mol. Pharmaceutics, 2007, 4 (3), pág. 323-338. Una sal farmacéuticamente aceptable dada puede contener uno o múltiples aductos en este continuo.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, mesilato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisíato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, ptoluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales básicas adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal cristalina de amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico. Tal sal cristalina se puede seleccionar del grupo que consiste en un *mono* clorhidrato, *mono* mesilato y *mono* sulfato. Estas sales cristalinas se describen en la patente de Estados Unidos n.º 9.255.068.

El clorhidrato de (4S,4aS,5aR,12aS)-4-(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a, 6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxamida tiene la estructura representada por la siguiente Fórmula I:



Fórmula I

- La cantidad terapéuticamente eficaz de la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, normalmente variará de 0,75 mg/kg por día a 3,0 mg/kg por día. Esta cantidad puede ser de 0,75 mg/kg y 1,1 mg/kg de cada una a 1,5 mg/kg por día y 1,8 mg/kg por día de cada una. Por ejemplo, la cantidad puede ser 3,0 mg/kg por día o 1,5 mg/kg por día.
- En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma empleada es de 1 mg a 200 mg. Esta cantidad puede ser, por ejemplo, desde cada una de 60 mg y 65 mg a cada una de 100 mg, 105 mg, 150 mg, 155 mg y 160 mg. Las dosis individuales de la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o su sal farmacéuticamente aceptable se puede administrar en una cantidad de dosis (a través de formas farmacéuticas únicas o múltiples) de 60 mg, 65 mg, 100 mg, 105 mg, 150 mg, 155 mg y 160 mg.
- En ciertas realizaciones, la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en su cantidad terapéuticamente eficaz, se administra al menos una vez por semana, quincenal o diariamente. En ciertas realizaciones, tal administración se realiza durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, al menos 9 semanas, al menos 10 semanas, al menos 11 semanas o al menos 12 semanas.
- La amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar al sujeto que la necesita aproximadamente a la misma hora cada día. Por ejemplo, la administración puede realizarse por la noche. La administración puede tener lugar al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida, tal como una cena.
- Preferentemente, la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se analiza a lo largo de esta divulgación, se administra al sujeto por vía oral a través de una forma de dosificación oral.
- La expresión "dosis oral" o "forma de dosificación oral", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier composición farmacéutica destinada a administrarse al tracto gastrointestinal de un sujeto a través de la boca de dicho sujeto y para los fines de la presente divulgación, la forma de dosificación oral tal como se administra y/o administra puede ser en forma líquida, sólida, semisólida, gelatinosa.
- Por ejemplo, una forma de dosificación oral sólida puede incluir un comprimido, cápsula, gránulo. Tales formas de dosificación oral pueden contener diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos desintegrantes, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, de patata o de tapioca), ácido alginico y determinados silicatos complejos, junto con aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. En una determinada realización, la forma de dosificación oral puede estar recubierta con una película. Adicionalmente, pueden utilizarse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco. También se pueden emplear otras composiciones sólidas como rellenos en la forma de dosificación oral, incluyendo lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular.
- Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, pueden incluir diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.
- En una realización, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable puede dar como resultado la reducción porcentual media de las lesiones no inflamatorias de un 2 % a un 75 %. En otra realización, tal administración puede dar como resultado la reducción porcentual media de las lesiones no inflamatorias de un 4 % a un 53 %. En otra realización más, tal administración puede dar como resultado la reducción porcentual media de las lesiones no inflamatorias de un 14 % a un 43 %. En otra realización, tal administración puede dar como resultado la reducción porcentual media de las lesiones no inflamatorias de un 16 % a un 41 %. En otra realización, tal administración puede dar como resultado la reducción del porcentaje medio de las lesiones no inflamatorias de un 17 % a un 39 %. En otra realización, tal administración puede dar como resultado la reducción del porcentaje medio de las lesiones no inflamatorias de un 20 % a un 39 %. En algunas realizaciones, la reducción porcentual media de

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la cual pertenece la presente invención. A continuación se describen los métodos y materiales preferidos.

- 5 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta el décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor afirmado o intermedio en este intervalo se incluye dentro de la invención. En la invención se incluyen los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños, que pueden incluirse independientemente 10 en los intervalos más pequeños, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera de los dos límites incluidos también se incluyen en la invención.
- 15 También cabe destacar que, como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/uno", "y" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado.

Ejemplos

- 20 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ayudar aún más a comprender las realizaciones descritas en la solicitud y presuponen una comprensión de los métodos convencionales bien conocidos por los expertos habituales en la técnica a la que pertenecen los ejemplos. Los materiales y condiciones particulares que se describen a continuación pretenden ejemplificar aspectos particulares de las realizaciones divulgadas en el presente documento.
- 25 Ejemplo 1
- Se administraron aproximadamente 1,5 mg/kg por día de la sal cristalina de *mono* clorhidrato de la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (es decir, Fórmula I) a 483 sujetos y se administró un placebo 30 a 485 sujetos. Los sujetos de este estudio incluyeron hombres y mujeres de 9 a 45 años de edad con acné vulgar facial de moderado a grave y sin trastornos que impidieran el uso de antibióticos de la clase tetraciclina. Los sujetos se trajeron durante un total de 12 semanas y regresaron a una clínica para que se les evaluara en las Semanas 3, 6, 9 y 12 de tratamiento. Los sujetos se evaluaron mediante recuentos de lesiones y las puntuaciones de la evaluación 35 global del investigador ("IGA", por sus siglas en inglés).
- 35 Se incluyeron en el estudio sujetos que tienen acné vulgar facial con: 20 a 50 lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas y nódulos), hasta 100 lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados), no más de dos nódulos y una puntuación de IGA de moderada (3) o grave (4).
- 40 La siguiente es la escala de IGA utilizada para evaluar el acné vulgar:

Puntuación	Grado	Descripción
0	Despejado	Sin evidencia de pápulas o pústulas
1	Casi despejado	Poco frecuentes: pápulas inflamatorias (las pápulas deben estar resolviéndose y pueden estar hiperpigmentadas, aunque no rosas-rojas)
2	Leve	Pocas: lesiones inflamatorias (solo pápulas/pústulas; sin lesiones nodulocíticas)
3	Moderado	Múltiples: lesiones inflamatorias presentes; muchas pápulas/pústulas; puede haber o no algunas lesiones nodulocíticas
4*	Grave	Las lesiones inflamatorias son más evidentes, muchas pápulas/pústulas; puede haber o no algunas lesiones nodulocíticas

*El acné que empeora más allá del Grado 4 debe registrarse como un evento adverso en el formulario de informe de caso (CRF).

- 45 Los datos se analizaron para un subconjunto de sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias. Se evaluaron los efectos de la Fórmula I en estos sujetos en comparación con un placebo. 360 sujetos recibieron 1,5 mg/kg por día de Fórmula I y 376 sujetos recibieron una dosis diaria de un placebo. A cada sujeto se le indicó que tomara la dosis diaria a la misma hora cada día al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer. La Fig. 1 demuestra la reducción absoluta media de las lesiones no inflamatorias para los participantes que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias en la cara en el momento basal y que recibieron dosis diarias de Fórmula I en comparación con el placebo. La Fig. 2 muestra la media del porcentaje de reducción desde el momento basal para sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias en la cara en el momento basal. Los resultados de estas cifras se basaron en un modelo estadístico (análisis de covarianza) utilizado para estimar la media de los efectos del tratamiento de la Fórmula I y del placebo, después de ajustar por los efectos potenciales del sitio de investigación y del valor del momento basal. Además, se prueba la superioridad estadística de la Fórmula I respecto al placebo y se proporcionan valores *p* para cada visita del

estudio.

Ejemplo 2

- 5 Se administraron aproximadamente 1,5 mg/kg por día de la sal cristalina de *mono* clorhidrato de la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (es decir, Fórmula I) a 519 sujetos y se administró un placebo a 515 sujetos. Los sujetos de este estudio incluyeron hombres y mujeres de 9 a 45 años de edad con acné vulgar facial de moderado a grave y sin trastornos que impidieran el uso de antibióticos de la clase tetraciclina. Los sujetos se trataron durante un total de 12 semanas y regresaron a una clínica para que se les evaluara en las Semanas 3, 6, 9 y 12 de tratamiento. Los sujetos se evaluaron mediante recuentos de lesiones y las puntuaciones de la evaluación global del investigador ("IGA") (como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1).
- 10 Se incluyeron en el estudio sujetos que tienen acné vulgar facial con: 20 a 50 lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas y nódulos), hasta 100 lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados), no más de dos nódulos y una puntuación de IGA de moderada (3) o grave (4).

15 Los datos se analizaron para un subconjunto de sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias. Se evaluaron los efectos de la Fórmula I en estos sujetos en comparación con un placebo. 414 sujetos recibieron 1,5 mg/kg por día de Fórmula I y 416 sujetos recibieron una dosis diaria de un placebo. A cada sujeto se le indicó que tomara la dosis diaria a la misma hora cada día. La Fig. 3 demuestra la reducción absoluta media de las lesiones no inflamatorias para los participantes que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias en la cara en el momento basal y que recibieron dosis diarias de Fórmula I en comparación con el placebo. La Fig. 4 muestra la media del porcentaje de reducción desde el momento basal para sujetos que tenían 30 o más lesiones no inflamatorias en la cara en el momento basal. Los resultados de estas cifras se basaron en un modelo estadístico (análisis de covarianza) utilizado para estimar la media de los efectos del tratamiento de la Fórmula I y del placebo, después de ajustar por los efectos potenciales del sitio de investigación y del valor del momento basal. Además, se prueba la superioridad estadística de la Fórmula I respecto al placebo y se proporcionan valores *p* para cada visita del estudio.

20 30 Ejemplo de Referencia

25 Se administraron aproximadamente 3,0 mg/kg por día, aproximadamente 1,5 mg/kg por día o aproximadamente 0,75 mg/kg por día de la sal cristalina de *mono* clorhidrato de la amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (es decir, Fórmula I) en comparación con un placebo a sujetos, incluyendo aproximadamente 280 sujetos masculinos y femeninos de 12 a 45 años de edad que tenían acné vulgar facial de moderado a grave. Los sujetos se asignaron aleatoriamente en una relación de 1:1:1:1 a uno de dichos cuatro grupos de tratamiento. Los sujetos se trataron durante un total de 12 semanas y regresaron a una clínica para que se les evaluara en las Semanas 1, 2, 4, 8 y 12 de tratamiento. Los sujetos se evaluaron mediante recuentos de lesiones y las puntuaciones de la evaluación global del investigador ("IGA").

30 En el estudio se incluyeron sujetos que tenían acné vulgar facial con: 20 a 50 lesiones inflamatorias, 30 a 100 lesiones no inflamatorias, no más de 2 nódulos faciales y que tenían una evaluación global del investigador (IGA) en la visita del momento basal de "moderada" o "grave".

35 45 50 Los efectos de la Fórmula I se evaluaron en comparación con un placebo. En este estudio, 72 sujetos recibieron un placebo, 76 sujetos recibieron 0,75 mg/kg por día de Fórmula I, 70 sujetos recibieron 1,5 mg/kg por día de Fórmula I y 66 sujetos recibieron 3,0 mg/kg por día de Fórmula I. A cada sujeto se le indicó que tomara la dosis diaria a la misma hora cada día. La Fig. 5 demuestra el cambio medio absoluto y porcentual desde el momento basal hasta la visita final.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, cuyo compuesto es una amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi(metil)amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en una cantidad terapéuticamente eficaz en el tratamiento de la lesión de acné vulgar no inflamatorio.
2. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal de *mono* clorhidrato cristalino, una sal de *mono* mesilato cristalino y una sal de *mono* sulfato cristalino.
3. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es *mono* clorhidrato cristalino.
4. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se administra diariamente.
5. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se administra durante al menos tres semanas, al menos de seis semanas, al menos nueve semanas o al menos doce semanas.
6. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de 1,1 mg/kg/día a 1,8 mg/kg/día.
7. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es 1,5 mg/kg/día.
8. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se administra como una forma de dosificación oral.
9. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la lesión de acné vulgar no inflamatoria es acné vulgar facial.
10. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la lesión de acné vulgar no inflamatorio es un comedón abierto.
11. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la lesión de acné vulgar no inflamatorio es un comedón cerrado.

Fig. 1

Reducción absoluta media desde el momento basal en lesiones no inflamatorias para sujetos con ≥ 30 lesiones no inflamatorias en el momento basal

Visita del estudio	Placebo (N=376) Media (ET)	Sarecyclina (N=360) Media (ET)	Valor <i>p</i>
Semana 12	-13,3 (1,1)	-18,5 (1,2)	0,0007
Semana 9	-11,7 (0,9)	-16,3 (1,0)	0,0004
Semana 6	-10,5 (0,9)	-13,5 (0,9)	0,0114
Semana 3	-8,6 (0,8)	-10,3 (0,8)	0,1181

ET = Error típico

Fig. 2

Porcentaje de reducción medio desde el momento basal en lesiones no inflamatorias para sujetos con ≥ 30 lesiones no inflamatorias en el momento basal

Visita del estudio	Placebo (N=376)	Sarecyclina (N=360)	Valor <i>p</i>
	Media (ET), %	Media (ET), %	
Semana 12	-27,8 (2,1)	-38,5 (2,2)	0,0002
Semana 9	-24,8 (1,9)	-34,0 (1,9)	0,0004
Semana 6	-21,8 (1,8)	-28,8 (1,8)	0,0046
Semana 3	-16,7 (1,7)	-20,9 (1,7)	0,0617

ET = Error típico

Fig. 3

**Reducción absoluta media desde el momento basal
en lesiones no inflamatorias para sujetos con ≥ 30
lesiones no inflamatorias en el momento basal**

Visita del estudio	Placebo (N=416) Media (ET)	Sareciclina (N=414) Media (ET)	Valor <i>p</i>
Semana 12	-16,5 (1,0)	-19,4 (1,0)	0,0237
Semana 9	-15,1 (1,0)	-18,5 (1,1)	0,0075
Semana 6	-12,0 (1,0)	-13,8 (1,0)	0,1233
Semana 3	-9,6 (0,9)	-9,3 (0,9)	0,7783

ET = Error típico

Fig. 4

Porcentaje de reducción medio desde el momento basal en lesiones no inflamatorias para sujetos con ≥ 30 lesiones no inflamatorias en el momento basal

Visita del estudio	Placebo (N=416) Media (ET), %	Sarecyclina (N=414) Media (ET), %	Valor <i>p</i>
Semana 12	-33,4 (2,2)	-38,4 (2,2)	0,0559
Semana 9	-29,7 (2,1)	-35,8 (2,3)	0,0218
Semana 6	-23,9 (2,0)	-27,2 (2,1)	0,1727
Semana 3	-18,8 (1,9)	-17,9 (1,9)	0,6747

ET = Error típico

Fig. 5

Punto temporal	Placebo (N=72)	0,75 mg/kg (N=76)	1,5 mg/kg (N=70)	3,0 mg/kg (N=66)
Visita final				
n	72	76	70	66
Media (DT)	35,4 (27,30)	36,8 (23,61)	33,8 (26,50)	33,5 (22,49)
Mediana	30,0	35,5	26,0	27,0
Min, Máx	0,0, 140,0	0,0, 89,0	0,0, 146,0	2,0, 103,0
Cambio absoluto en lesiones no inflamatorias desde el momento basal a la visita final				
n	72	76	70	66
Media (DT)	17,8 (21,63)	17,9 (19,83)	19,1 (22,33)	17,0 (21,56)
Mediana	18,0	18,5	19,0	18,0
Min, Máx	-55,0, 71,0	-32,0, 74,0	-57,0, 65,0	-50,0, 63,0
Medias de LS (IC 95 %)	17,88 (13,65, 22,11)	18,00 (13,88, 22,12)	19,35 (15,08, 23,63)	17,55 (13,12, 21,98)
Diferencia frente al placebo en las medias de LS (IC 95 %)		0,12 (-5,75, 6,00)	1,48 (-4,52, 7,48)	-0,33 (-6,42, 5,77)
Valor <i>p</i> ^a por pares frente al placebo		0,9672	0,6281	0,9158
Porcentaje de cambio en lesiones no inflamatorias desde el momento basal a la visita final				
n	72	76	70	66
Media (DT)	35,3 (35,32)	34,1 (36,28)	37,2 (38,44)	32,8 (42,59)
Mediana	34,3	29,3	42,9	43,3
Min, Máx	-64,7, 100,0	-72,7, 100,0	-64,0, 100,0	-98,0, 96,4
Medias de LS (IC 95 %)	35,14 (27,26, 43,03)	34,77 (27,10, 42,44)	37,46 (29,50, 45,43)	32,24 (24,00, 40,49)
Diferencia frente al placebo en las medias de LS (IC 95 %)		-0,37 (-11,31, 10,57)	2,32 (-8,86, 13,50)	-2,90 (-14,25, 8,45)
Valor <i>p</i> ^a por pares frente al placebo		0,9465	0,6831	0,6155