

COMPOSICIÓN TÓPICA SEMISÓLIDA CONTENIENDO PIRFENIDONA Y DIALIL ÓXIDO DE DISULFURO MODIFICADO (ODD-M) PARA ELIMINAR O PREVENIR EL ACNÉ

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con una composición tópica semisólida que contiene Pirfenidona al 8 % y Dialil Óxido de Disulfuro Modificado (ODD-M) al 0.016% que actúan de manera sinérgica para eliminar o prevenir la ocurrencia de diversas formas de acné en la piel y como antimicrobiano y antiséptico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El acné es una enfermedad inflamatoria de los folículos pilosebáceos, asociada a las alteraciones de la queratinización y seborrea; se caracteriza por la formación de lesiones en la piel como: comedones, pápulas, pústulas, quistes o abscesos, que con frecuencia dejan cicatrices residuales.

El acné es sin duda la enfermedad de la piel más frecuente en el mundo entero; tradicionalmente se había considerado que los dos principales factores que intervienen en la aparición del acné eran, la producción exagerada de sebo y la descamación anormal de las células epidérmicas que finalmente causan un exceso en la queratinización, pero estudios recientes agregan como factores causantes del acné, a la predisposición genética y el factor inflamatorio.

Según datos estadísticos recientes, se estima que alrededor del 85% de la población entre los 11 y 30 años de edad, sufre de acné, esto representa sólo en México, un total aproximado de 20 millones de individuos. Las curvas de incidencia muestran un pico máximo a los 18 años, a partir de este punto, se aprecia un descenso paulatino, que se hace más acentuado luego de los 30 años; sin embargo, entre el 25 y 35% de los adultos mayores de 35 años experimentan exacerbaciones ocasionales de acné.

La causa del acné no se conoce con precisión, esto obedece a que intervienen en forma conjunta una gran cantidad de factores, sin embargo, entre ellos, vale

mencionar el factor genético que en combinación con el endócrino, el inflamatorio y el infeccioso, son los que dan origen, en cierta forma, a la característica polimorfa del acné.

5 Existen 5 principales factores patogénicos primarios que interactúan de manera compleja para producir las lesiones del acné:

1. Predisposición genética.
2. Producción excesiva de sebo por las glándulas sebáceas.
- 10 3. Alteración en el proceso de queratinización con descamación anormal del epitelio folicular sebáceo (causante de comedogénesis).
4. Proliferación de *Propionibacterium acnes*.
5. Liberación de mediadores inflamatorios en la piel, principalmente TNF-alfa e IL-1 alfa.

15

Factores Genéticos

La predisposición genética no es mediada por un carácter mendeliano simple, sino que es causado por intermedio de un mecanismo poligénico, que origina
20 receptividad especial del folículo pilosebáceo, para responder de manera más intensa a los andrógenos, diferente a como responden las personas sanas. Este fenómeno posiblemente sea debido a mayor actividad y concentración de la 5-alfa-reductasa presente en las glándulas sebáceas. Es frecuente encontrar en
pacientes con acné, el antecedente de familiares con esta entidad, incluso, del
25 mismo tipo clínico y con la misma identidad.

Factor producción de Sebo

Las investigaciones realizadas acerca del papel del sebo en el acné han permitido
30 establecer que los lípidos sebáceos son regulados por los receptores activados por proliferación de peroxisomas (PPAR) y por factores transcripcionales de esteroides.

Los receptores nucleares de PPAR actúan en concierto con receptores a retinoides X (RXR), para regular el crecimiento y la diferenciación de la epidermis, así como

el metabolismo de lípidos. Los factores transcripcionales de esteroides regulan el incremento en la formación de lípidos sebáceos inducidos por el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1).

5 Otras investigaciones de la función de la glándula sebácea han contribuido a obtener información acerca del papel principal que estas glándulas juegan en la regulación de las funciones de la piel. La glándula sebácea tiene actividades antibacterianas directas e indirectas. (El ácido sapiénico, un lípido en el sebo) tiene actividad antimicrobiana innata y es incrementado por la activación del receptor
10 tipo Toll 2 (TLR-2) por contacto con bacterias en la piel. Así mismo, la glándula sebácea produce péptidos antibacterianos y citocinas proinflamatorias, que son inducidas en los sebocitos debido a la presencia de bacterias.

La glándula sebácea actúa como un órgano endócrino que responde a los cambios
15 en andrógenos y hormonas y es el centro de control para un complejo programa que regula a neuropéptidos que actúan como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales. Esta función de la glándula sebácea es influenciada principalmente por la hormona liberadora de corticotrofina, la proteína que se une a ella, y por los receptores a corticotrofina. Los niveles de hormona liberadora de corticotrofina cambian en
20 respuesta al estrés y su papel como regulador de la función de la glándula sebácea es actuar como una conexión cerebro-piel que explica la relación entre el stress y los desórdenes inflamatorios de la piel, especialmente la dermatitis atópica y el acné. Adicionalmente, se ha reportado que los receptores para ectopeptidasas tales como Dipeptidilpeptidasa IV y aminopeptidasa-N tienen un papel
25 preponderante en la regulación de los sebocitos.

Otros investigadores han mostrado, en una línea celular derivada de queratinocitos humanos, que la peroxidación de lípidos del sebo puede activar mediadores inflamatorios, incluyendo Interleucina-6 (IL-6) y Lipoxigenasa. El escualeno oxidado
30 puede también estimular un comportamiento hiperproliferativo de queratinocitos, sugiriendo que este lípido puede ser parcialmente responsable para la formación del comedón. También se ha demostrado que los lipoperóxidos ejercen un efecto pro-inflamatorio en el folículo sebáceo. Los lipoperóxidos producen leucotrieno 4, el

cual es un potente quimioatrayente que recluta neutrófilos y macrófagos y estimula la producción de citocinas pro-inflamatorias.

Factores Endócrinos

5

Los andrógenos son hormonas sintetizadas en los testículos, ovarios y corteza suprarrenal. Durante la pubertad, mediante mecanismos poco conocidos, la hipófisis comienza a secretar, mayores cantidades de hormonas luteinizante (HL) y de hormonas folículo-estimulantes (HFE), que en conjunto, son responsables del aumento del crecimiento testicular, espermatogénesis y esteroideogénesis. La testosterona actúa sobre las glándulas sebáceas, aumentando su tamaño y la síntesis de sebo. En la mujer el mecanismo es similar, así la hormona luteinizante actúa sobre los ovarios, aumentando la síntesis y secreción de testosterona.

10

15

Por medio de biopsias de la piel de la cara en pacientes con acné, se ha demostrado que en la pubertad, las glándulas sebáceas son más grandes y lobuladas, etapa precisamente en la que hay un aumento de los niveles de las hormonas mencionadas.

20

Se ha concluido que, el acné es inducido por los andrógenos, pero sólo a causa de una predisposición genética que origina alteración en el metabolismo normal de los andrógenos a nivel del folículo pilosebáceo, con aumento en la concentración y actividad de la 5- alfa-reductasa, presente en las glándulas sebáceas de las partes afectadas.

25

Factores Infecciosos

30

Hace tiempo que se creía que el acné era sólo un proceso infeccioso causado por la bacteria "*Acne bacillus*". Posteriormente el papel de bacterias en la patogénesis del acné se puso en duda, después de que este organismo, ahora llamado *Propionibacterium acnes* se aisló de sujetos control que no tenían acné.

Hay poca diferencia cualitativa entre pacientes con acné y pacientes control libres de acné cuando se hacen estudios microbiológicos. La flora cutánea en ambos

grupos es esencialmente una triada encabezada por el *Propionibacterium acnes*, además de *Staphylococcus epidermis* y una levadura, que puede ser *Pityrosporum ovale* o *Pityrosporum orbiculare*.

5 No obstante, la posible asociación entre bacterias y la patogénesis del acné fue reforzado por hallazgos bien documentados de mejoramiento clínico en pacientes con acné tratados con antibióticos sistémicos. La terapia antibacteriana no afecta al *P. orbiculare* o al *P. ovale* dado que residen en la parte superior del acrofundibulum del folículo sebáceo. El anaerobio *P. acnes* por otro lado, parece jugar un papel
10 central en el desarrollo de la inflamación en el acné. Quizá la más impactante evidencia es la demostración de que la terapia con antibióticos resulta en una supresión significativa de *P. acnes*, la cual es acompañada en una reducción en el número de lesiones inflamatorias.

15 El *Propionibacterium acnes* y el *Staphylococcus epidermidis*, son productores de una lipasa que hidroliza a los triglicéridos del sebo en ácidos grasos libres, que son potentes irritantes del canal folicular, cuando se aplican en la piel o se inyectan intradérmicamente, causan inflamación y comedones.

20 También hay que señalar que el *Propionibacterium acnes*, activa el sistema de complemento por vía alterna, hecho que ha permitido se postule que este mecanismo infeccioso podría jugar también un papel importante en la producción de las lesiones inflamatorias del acné.

Factor Queratinización

25 Durante la pubertad, y en respuesta a los andrógenos producidos en mayores cantidades en esta etapa, las glándulas sebáceas que estaban relativamente inactivas, aumentan de tamaño y se vuelven más lobuladas, hecho que trae consigo aumento en la producción de sebo que es vertido al exterior; lo que explica
30 el primer signo del acné: la seborrea.

El sebo recién sintetizado, contiene triglicéridos, escualeno y esteres de cera, y se sabe que el *Propionibacterium acnes* y el *Staphylococcus epidermidis* a través de una lipasa, hidrolizan a los triglicéridos de este material sebáceo, convirtiéndolos

en ácidos grasos libres, los que junto con otras sustancias irritantes como el escualeno y el ácido oleico, originan inflamación del canal folicular y que éste responde a la inflamación con hiperqueratosis. El material córneo resultante, cae a la luz del folículo, y que éste, junto con el exceso de sebo forman un tapón que sustituye y distiende las paredes del folículo. Este, al no poder excretar el material produce más inflamación, originando la primera y más importante lesión elemental del acné: el comedón, provocando la dilatación del orificio folicular por la presión que ejerce el tapón en su intento por ser expulsado.

Factores Inflamatorios

En diversos estudios se ha profundizado acerca del papel de los mediadores inflamatorios, así como de la interrelación de este factor con los lípidos sebáceos y las metaloproteinasas de matriz (MMP's) en la fisiopatología del acné.

Una de las investigaciones pioneras en este campo fue desarrollada por Jeremy y colaboradores en 2003, quienes investigaron los eventos iniciales de las lesiones de acné y encontraron que los cambios inmunológicos y las respuestas inflamatorias ocurren antes de la hiperproliferación de queratinocitos, con un patrón similar a una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV.

La respuesta inmune es mediada por linfocitos CD4+ y macrófagos. Estos investigadores proponen como explicación, que la producción subsecuente de citocinas activa a las células endoteliales locales, e induce la regulación exacerbada de marcadores vasculares inflamatorios (E-selectina, molécula de adhesión vascular celular-1 [VCAM-1], molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1], y el antígeno leucocitario humano DR [HLA-DR]) en la vasculatura alrededor del folículo pilosebáceo.

Un hecho importante, es que todo el proceso, es iniciado por la regulación exacerbada de IL1- β que tiene una acción proinflamatoria, en respuesta a la deficiencia relativa de ácido linoléico causada por el exceso de sebo y por la perturbación de la función de barrera dentro del folículo.

Hace más de una década, Vowels y colaboradores demostraron en un estudio *in vitro* la presencia de un factor soluble de *P. acnes* que también induce la producción de citocinas pro-inflamatorias en líneas celulares derivadas de monocitos humanos. Este producto de *P. acnes* induce la síntesis del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina 1-beta (IL1- β) en dichas líneas celulares.

También se demostró que la inducción de citocinas por *P. acnes* ocurría a través de la activación del Receptor "TOLL-LIKE-2" (TLR-2) que dispara dichas respuestas inflamatorias. Esta proteína transmembranal tiene una porción citoplasmática, que es homóloga al receptor para Interleucina 1 (IL-1), por ello, de esta manera se puede disparar la cascada de señalización que activa al factor transcripcional nuclear Kappa-B (NF- κ B).

NF- κ B es un factor transcripcional clave que regula la transcripción de genes que codifican para producir proteínas pro-inflamatorias como TNF- α , Interleucina 1 (IL-1) e Interleucina 6 (IL-6).

La activación de otro factor transcripcional, el AP-1 (Activator Protein-1) induce a los genes de MMP's cuyos productos degradan y alteran la matriz de la dermis.

Otros estudios recientes han demostrado que esta cadena de eventos ocurre en lesiones inflamatorias de pacientes con acné facial. Se ha demostrado que el *Propionibacterium acnes* también induce a los receptores tipo Toll. Esto provee evidencia adicional de que las citocinas inflamatorias, que actúan mediante mecanismos autócrinos y parácrinos amplifican sus receptores correspondientes y amplifican la vía de señalización que activa a la Proteína Activadora-1 (AP-1) que es un factor transcripcional.

Adicionalmente, se ha demostrado que la liberación de los mismos señaladores de transducción no sólo estimulan a las citocinas proinflamatorias, sino que también por otro lado, estimulan en el fibroblasto la producción de enzimas, que se han denominado MMP's, que son proteínas que causan una degradación de la matriz extracelular, que causan una reparación imperfecta de las lesiones inflamatorias crónicas del acné y finalmente hará que se dejen secuelas en la piel, que se manifiestan como defectos en el llenado, comúnmente llamadas "lesiones en

picahielos" o "cacarizos". La Figura 2 demuestra la cadena molecular para la producción de dichas secuelas dérmicas.

En la Figura 3 se esquematiza el sistema de transmisión de señales a nivel celular que intervienen en el Acné y que finalmente desencadenan el proceso inflamatorio donde intervienen los receptores tipo Toll, que activarán al factor nuclear NF- κ B, que hará que se produzca TNF- α , IL-1, IL-6 y otras citocinas pro-inflamatorias. Así también por medio de estos receptores se activa la AP-1, que es un factor transcripcional que finalmente producirá activación de las MMP's, enzimas que se han visto involucradas en la formación de las cicatrices post acné y deficiencias en la producción de matriz extracelular.

En el tratamiento del acné el uso de antimicrobianos es una conducta normal y habitual entre los médicos, ya que clínicamente existe una mejora en los pacientes con acné cuando se usa este tipo de productos, esto debido al factor potencializador del *P. acnés* en el metabolismo del sebo que hace que exista una efecto irritativo que hará que exista mayor inflamación en el paciente.

La combinación de dos elementos que tienen como fin último el manejo sintomatológico del acné y sus secuelas, Pirfenidona y ODD-M, ha demostrado tener efectos importantes tratando pacientes con acné con diferente estadio y severidad de lesiones, desde ligeras a severas, mostrándose una mejora en la severidad, número de lesiones y la duración de ellas, objetivos primordiales para el médico que trata acné.

A manera de resumen, se puede decir que el acné tiene una compleja interacción de muchos factores que se entrecruzan para crear un problema complejo donde algunos puntos clave son confluentes finalmente en los factores genéticos y en la inflamación como son:

1. Los eventos inflamatorios anteceden a la hiperqueratinización.
2. *P. acnes* contribuye a la inflamación vía activación de los receptores tipo Toll en las membranas de las células inflamatorias.
3. La producción de sebo es regulada parcialmente por los receptores PPAR.

4. La glándula sebácea es un órgano neuroendócrino-inflamatorio que coordina y ejecuta una respuesta local al estrés y a las funciones normales.
5. Los andrógenos tienen influencia sobre las células foliculares.
- 5 6. Los lípidos oxidados en el sebo pueden estimular la producción de mediadores inflamatorios.
7. Las metaloproteasas de matriz (MMP's) se encuentran presentes en el sebo y disminuyen conforme las lesiones son tratadas.

10 OBJETIVOS DE LA INVENCION

El objetivo central de la presente invención es proporcionar composiciones tópicas semisólidas para eliminar, reducir o prevenir la ocurrencia del acné en la piel que comprenden preferentemente del 8% en peso de la composición de pirfenidona [1-
15 fenil-5-metil-2-(1H)-piridona] y ODD-M a una concentración de 0.016%, un agente gelificante y uno o más excipientes o aditivos.

Otro objetivo de la invención es la utilización del ODD-M como un agente antimicrobiano y antiséptico eliminando la necesidad de la utilización de otros agentes
20 conservadores en la composición.

Además, otro objetivo de la invención es el método de tratamiento y/o la aplicación o uso farmacéutico de una composición tópica semisólida que contiene pirfenidona y ODD-M para eliminar, reducir o prevenir el acné. Además, dicha composición
25 tópica semisólida actúa para evitar la inflamación crónica causada por el acné, para disminuir el tono rojizo de la piel, para detener la formación de nuevos brotes de acné, para revertir los brotes ya existentes, para regenerar la piel dañada a consecuencia del acné y para evitar y desaparecer las cicatrices postacnéicas.

Otros objetivos de la invención se relacionan con la presentación farmacéutica de la composición tópica, la cual se encuentra en forma de gel, crema o ungüento.

30

Un objetivo adicional es el proceso de fabricación de la composición tópica semisólida que contiene pirfenidona y ODD-M para eliminar, reducir o prevenir el acné.

- 5 Los objetivos anteriores son representativos, más no deberán ser considerados como limitativos de la presente invención, en donde además se muestran sus aplicaciones y/o usos farmacéuticos en la preparación de medicamentos para la eliminación, reducción o prevención del acné.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Otras particularidades y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, de los objetivos y modalidades preferidas, de las reivindicaciones anexas y de los dibujos o figuras que se acompañan, en donde:

15

La Figura 1, muestra la fórmula química del ODD-M.

La Figura 2 demuestra la cadena molecular para la producción de secuelas dérmicas.

20

La Figura 3 esquematiza el sistema de transmisión de señales a nivel celular que intervienen en el acné y que finalmente desencadenan el proceso inflamatorio.

25

Las Figuras 4-15 muestran claramente los efectos terapéuticos de la composición tópica semisólida de pirfenidona conteniendo ODD-M para eliminar o prevenir el acné en doce pacientes con diferentes tipos de acné.

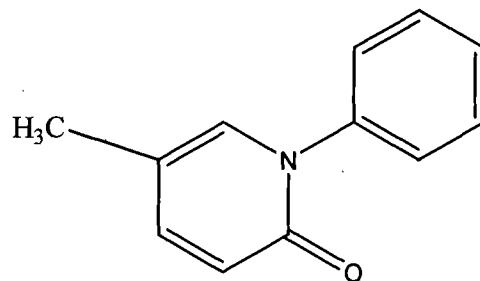
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

La presente invención se refiere a una composición tópica semisólida en forma de gel, crema o ungüento que comprende [1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona] preferentemente al 8%, un agente gelificante, derivados de la celulosa, polímeros ácidos reticulados poliacrílicos y derivados carboxivinílicos; y otros aditivos como por ejemplo, trietanolamina como agente neutralizador, propilenglicol como

solubilizante, macrogol-glicerol hidroxiestearato como solubilizante no-iónico, entre otros comúnmente empleados en la elaboración de geles. Asimismo, la composición tópica semisólida contiene 0.016 % peso/volumen de un anti-microbiano y antiséptico como ODD-M.

La [1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona], es un fármaco que ha sido aplicado en la restauración de los tejidos con lesiones fibróticas y para la prevención de lesiones fibróticas. Este compuesto, llamado Pirfenidona, es por si mismo un compuesto conocido y sus efectos farmacológicos han sido descritos en, por ejemplo, las solicitudes Japonesas KOKAI Nos. 87677/1974 y 1284338/1976, como un agente anti-inflamatorio que incluye los efectos anti-piréticos y analgésicos. Las patentes de los Estados Unidos Nos. 3,839,346, publicada el 1 de octubre de 1974, 3,974,281, publicada el 10 de agosto de 1976, 4,042,699, publicada el 16 de agosto de 1977, y 4,052,509, publicada el 4 de octubre de 1977, describen métodos para la obtención de Pirfenidona, así como su uso como agente anti-inflamatorio. En la patente mexicana 182,266 se describe la actividad anti-fibrótica de la Pirfenidona [1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona].



$C_{12}H_{11}ON$

PM= 185

Nombre: 1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona.

La combinación de Pirfenidona y ODD-M generan una composición tópica semisólida que previene, detiene y elimina en corto tiempo los problemas de la piel debidos a acné. Actúa como agente anti-inflamatorio y antimicrobiano debido a su mecanismo de acción dual, ya que además de bloquear las citocinas pro-inflamatorias –especialmente TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral-alfa), posee también acción antimicrobiana y antiséptica. Con ello actúa sobre dos de las

principales causas del acné.

Por lo tanto, la composición tópica semisólida de Pirfenidona y ODD-M:

- 5 • Tiene un efecto directo bloqueando $TNF\alpha$, $TGF\beta$ y otras citocinas pro-inflamatorias.
- Por su acción moduladora de MMP's, ayuda a evitar las secuelas cicatriciales
- Tiene efecto sobre KGF, modulando la producción de Queratinocitos.
- 10 • Tiene un potente efecto antioxidante, que ayuda al metabolismo de la glándula sebácea y bloquea la estimulación inflamatoria del *P. acnes*.

Al disminuir la inflamación, abre los ductos glandulares y con ello inhibe el crecimiento bacteriano anaerobio.

15

Además, los resultados en las Figuras 4 a 15 claramente demuestran que los pacientes con brotes de acné presentan excelente respuesta al tratamiento con la composición tópica semisólida objeto de la presente invención cuando es aplicado dos o tres veces al día. En la mayoría de los pacientes se presentan resultados

20 evidentes de mejoría en menos de un mes de aplicarse todos los días.

La serie de Figuras 4-15 demuestran claramente la potente acción de Pirfenidona y ODD-M sobre el acné y las secuelas originadas por dicha enfermedad.

25 La composición tópica semisólida actúa como biomodulador de las concentraciones séricas de proteínas inflamatorias y por ende tiene acción anti-TNF-alfa y anti IL-6, por lo que actúa directamente sobre el factor inflamatorio del acné, y adicionalmente por su efecto antimicrobiano actúa sobre la bacteria *Propionibacterium acnes*.

30

La composición tópica semisólida permite que las propiedades farmacológicas de la pirfenidona y ODD-M actúen de manera sinérgicamente eficaz sobre la piel, por lo cual es de suma importancia la selección de los agentes gelificantes. Consecuentemente los agentes gelificantes fueron seleccionados del grupo que

consiste de: metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboxivinílico, carbómero, polímeros acrílicos. Estos agentes gelificantes se emplean junto con aditivos que permiten alcanzar el pH de 5 a 6.4, al cual éstos agentes gelificantes obtienen su mayor viscosidad. Dicha composición también comprende ODD-M, propilenglicol, macrogol-glicerol hidroxiestearato y trietanolamina.

Consecuentemente son objeto de la presente invención las composiciones tópicas semisólidas para reducir o prevenir la ocurrencia del acné en la piel que comprenden preferentemente del 8% en peso de la composición de pirfenidona y del 85 al 95% en peso de la composición de un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímeros carboxivinílicos, carbómero, polímeros acrílicos; y uno o más de otros aditivos seleccionados de propilenglicol, macrogol-glicerol hidroxiestearato, además de ODD-M.

Así también la composición tópica semisólida es efectiva para evitar la inflamación crónica causada por el acné, para disminuir el tono rojizo de la piel, para detener la formación de nuevos brotes de acné, para revertir los brotes ya existentes, para regenerar la piel dañada a consecuencia del acné y para evitar y desaparecer las cicatrices postacnéicas.

PROCESO DE FABRICACIÓN

La composición tópica semisólida conteniendo Pirfenidona y ODD-M se fabrica de acuerdo con un proceso que comprende las siguientes etapas:

1.- En un recipiente colocar el 90 % del total de agua y agregar:

- El carbómero (1g)

Dejar hasta completa humectación. (IDENTIFIQUE MEZCLA "A")

2.- En otro recipiente colocar y calentar a 40 ° C. (IDENTIFIQUE SOLUCIÓN "A")

- Propilenglicol (50g)

Agregar poco a poco, con agitación constante hasta completa disolución, manteniendo a 40 ° C.

- 1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona (8g)

5 Agregar lentamente y con agitación constante manteniendo una temperatura de 40 ° C

- Macrogol-glicerol Hidroxiestearato (13g)

Adicionar con agitación constante manteniendo una temperatura de 40 ° C

10 • Dialil Óxido de Disulfuro Modificado (ODD-M) (0.8g)

3.- En otro recipiente colocar el 10 % del total de agua y con agitación constante agregar:

- Trietanolamina (1g)

15

Agitar hasta homogeneizar (IDENTIFIQUE SOLUCIÓN "B")

4.- Adicionar al recipiente (paso 1) uno a uno, con agitación constante hasta homogeneizar cada vez y en el orden que se indica.

20

- SOLUCIÓN "A"
- SOLUCIÓN "B"

5.- Muestrear y analizar la composición tópica.

25

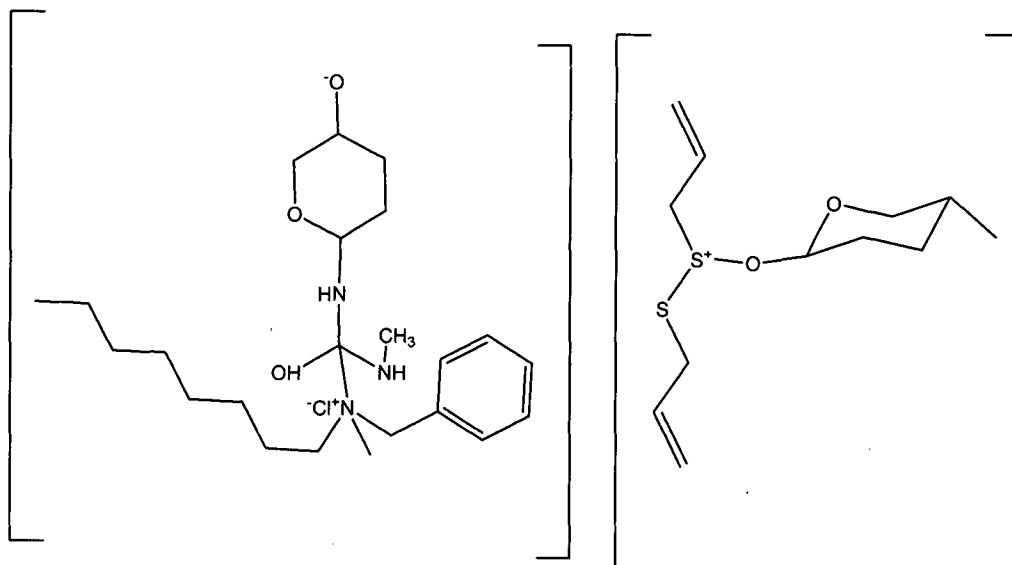
Composición de Pirfenidona y ODD-M

La composición de Pirfenidona y ODD-M al 0.016 % descrita en esta invención permite obtener un gel, crema o ungüento conteniendo un antimicrobiano/antiséptico por contacto, estable, biodegradable, atóxico y con gran espectro de acción, no sólo contra microorganismos gran negativos y gran positivos, sino también contra hongos.

30

La Figura 1 muestra la fórmula química del Dialil Óxido de Disulfuro Modificado [ODD-M], cuyo nombre químico es [1,2-dialil-1-(5-metil-tetrahidro-2H-piran-2-

iloxi)disulfuronio] + cloruro de 6-[(bencil, metil, octilamonio) (hidroximetilamina)(metilamina)]-tetrahidro-2H-piran-3-oxi]:



{[1,2-dialil-1-(5-metil-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)disulfuronio] + cloruro de 6-[(bencil, metil, octilamonio) (hidroximetilamina)(metilamina)]-tetrahidro-2H-piran-3-oxi}

5 $C_{35}H_{62}O_5N_3S_2Cl$

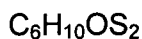
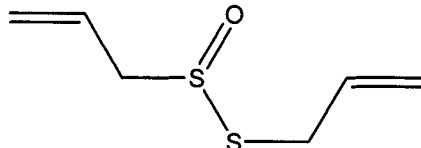
Peso molecular= 703.5

10 Las Tablas 1, 2, 3 y 4 (que se muestran más adelante) recopilan la información obtenida después de efectuar las pruebas microbiológicas o también llamadas reto antimicrobiano del ODD-M contra varias bacterias, demostrando su gran capacidad antibacteriana. Asimismo, la Tabla 5 (que se muestra más adelante) muestra los resultados del ODD-M contra *Propionibacterium acnes*. Además, dicha tabla también demuestra que la combinación de Pirfenidona y ODD-M (composición

15 tópica semisólida que contiene Pirfenidona y ODD-M) resulta en la eliminación altamente efectiva en cuestión de segundos de *P. acnes*.

[Pirfenidona y ODD-M] contiene Dialil Óxido de Disulfuro Modificado (ODD-M), este activo tiene como antecedentes el haber sido identificado, antes de su modificación química, como Alicín, sustancia proveniente de una planta cuyo nombre científico es Allium sativum, cuya fórmula original es:

5



10

PM= 162

Nombre: Óxido de dialil-disulfuro

15

La utilización de sustancias naturales en el tratamiento de diferentes enfermedades —incluidas las de etiología infecciosa—, constituyen en la actualidad un desafío para la medicina moderna. En 1944 Cavallito y sus colaboradores lograron aislar e identificar el compuesto activo de los extractos de Allium sativum al que denominaron Alicín y en 1947 lograron sintetizar el Dialil Óxido de Disulfuro (Alicín), pero lamentablemente no lograron hacer una molécula estable de éste, ya que continuaba perdiendo eficacia en muy corto tiempo. Un grupo de Investigadores mexicanos entre el año 2000 y 2005, lograron estabilizar el Dialil Óxido de Disulfuro, agregando un cofactor que no modificaba ni la acción antimicrobiana, ni el resto de acciones de Alicín, pero si le confería una acción a largo plazo, logrando obtener un antimicrobiano/antiséptico por contacto, estable, biodegradable, atóxico y con gran espectro de acción, no sólo contra microorganismos gran negativos y gran positivos, ya que incluso es activo contra hongos.

25

30

Como mecanismos de acción antimicrobiana del ODD-M en esta composición tópica [Pirfenidona y ODD-M], se han propuesto:

1. Diferentes reacciones químicas de los radicales sulfhídricos de ODD-M sobre el metabolismo microbiano, causando principalmente inhibición enzimática de 11 enzimas del microorganismo, ya sea insertando radicales

de azufre o causando modificaciones protéicas en las enzimas, por ello actúa inhibiendo acciones metabólicas del microorganismo causando su muerte.

5 2. Por medio de reacciones de Óxido-Reducción creando Radicales libres (ROS), que por estrés oxidativo rompen la pared celular del microorganismo, al actuar "secuestrando" el Oxígeno que sirve de unión entre las cadenas de NAG (ácido n-Acetil glucosamina) y del NAM (ácido N-Acetil murámico), lo que al final debilita la pared del microorganismo causando su ruptura y
10 muerte del microorganismo.

3. Por inhibición del desdoblamiento de proteínas del microorganismo, mediante la inhibición de la enzima RNA polimerasa, que es una enzima dependiente de azufre.

15 4. Alteración del metabolismo de metales en el microorganismo, causando también alteraciones metabólicas en éste.

20 **RETOS ANTIMICROBIANOS**

Se han realizado diversos retos antimicrobianos en diferentes instituciones, para evaluar la efectividad de ODD-M de [Pirfenidona y ODD-M], contra los microorganismos más frecuentes, contra los que pueden causar resistencia y
25 contra algunos que por su producción de esporas pueden tener más problema para ser erradicados.

Los retos iniciales son efectuados con microorganismos de colección que son requeridos universalmente para probar la efectividad de producto, estos retos
30 efectuados en nuestro laboratorio mostraron que con 30 segundos de contacto se logró eliminar más el 100.00% de los microorganismos, incluyendo a la Candida albicans, estudios efectuados en La Universidad Nacional Autónoma de México, los resultados mostraron una eliminación del 99.999% de la carga antimicrobiana. Además resultados de estudios efectuados por una compañía autorizada por las

autoridades para hacer estudios de reto, mostraron resultados similares (Tablas 1, 2, y 3) a las pruebas realizadas en la UNAM, UAEM y por nuestro laboratorio Grupo Medifarma.

5 Tabla 1. Estudios de reto microbiano realizados en Grupo Medifarma

MICROORGANISMO DE PRUEBA	TIEMPO DE CONTACTO
	30 segundos
<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	100 %
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229	100 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	100 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	100 %
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6380	100 %
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	100 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	100 %
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	100 %

10

Tabla 2. Estudios de reto microbiano realizados en la UNAM

MICROORGANISMO DE PRUEBA	TIEMPO DE CONTACTO
	30 segundos
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229	99.999 %
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	99.999 %
<i>Salmonella typhi</i> CA-C001	99.999 %

15

Tabla 3. Estudios de reto microbiano realizados en ARJ.

MICROORGANISMO DE PRUEBA	TIEMPO DE CONTACTO
	30 segundos
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229	99.999 %
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	99.999 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442-2	99.999 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	100 %
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	100 %

5

Un segundo tipo de retos se efectuaron en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos con microorganismos colectados de pacientes de hospital, por lo que estos microorganismos ya habían tenido contacto con antimicrobianos y con posibilidad de presentar resistencia (Tabla 4).

10

Tabla 4. Estudios realizados en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos

15

MICROORGANISMO DE PRUEBA	TIEMPO DE CONTACTO
	30 segundos
<i>Escherichia coli</i>	99.961 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	99.999 %
<i>Shigella flexneri</i>	99.999 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	100 %
<i>Serratia marcescens</i>	100 %
<i>Salmonella typhi</i>	99.170 %
<i>Enterobacter faecalis</i>	99.972 %
<i>Salmonella enteritidis</i>	100 %

20

Tabla 5. Acción antimicrobiana del gel de Pirfenidona y ODD-M.

Producto	Tiempo de exposición	Porcentaje de reducción de la viabilidad de la bacteria (%)
ODD-M 0.016%	30 seg	99.999
ODD-M 0.016%	60 seg	99.999
ODD-M 0.016%	15 min	100
Pirfenidona y ODD-M	30 seg	98
Pirfenidona y ODD-M	60 seg	98.18
Pirfenidona y ODD-M	15 min	99.902

- 5 El resultado de estos retos con microorganismos aislados de pacientes hospitalarios, fue de al menos 99.17 % de disminución de la carga microbiana en sólo 30 segundos de contacto con ODD-M.

10 EJEMPLOS

Una composición tópica semisólida conteniendo preferentemente 8 gramos de pirfenidona, 0.016 gramos de ODD-M, 92 gramos de excipiente, fue preparada para el tratamiento de pacientes con distintos grados de afectación por acné, los resultados de dicha aplicación se muestran a continuación:

15 A un grupo de 70 pacientes con acné de moderado a severo los cuales fueron seleccionados de acuerdo al grado de severidad y cantidad de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias, el número de pápulas, espinillas, nódulos, comedones abiertos o cerrados, clasificados de acuerdo a los siguientes criterios que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6.

Grado*	Descripción
0	Piel limpia sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias
1	Casi limpia; pocas lesiones no inflamatorias y no más de dos lesiones inflamatorias
2	Severidad media; mayor al Grado 1; algunas lesiones no inflamatorias unas pocas lesiones inflamatorias (solamente pápulas/pústulas; sin lesiones nodulares)
3	Severidad moderada; mayor al Grado 2; muchas lesiones no inflamatorias y varias pueden ser inflamatorias, pero no más de dos lesiones nodulares.
4	Severo; mayor al Grado 3; muchas lesiones inflamatorias y no inflamatorias; y unas cuantas lesiones nodulares.

* Escala de clasificación del acné de la FDA

5

Tabla 7. Distribución del grupo de prueba:

Grado	No. de Pacientes	%
0	0	0
1	14	20
2	33	47.1
3	19	27.2
4	4	5.7
Total	70	100

10

El número de lesiones de cada paciente fue contado de acuerdo al grado al que pertenecía el sujeto. Los datos resultantes se presentan en la Tabla 8, en donde puede verse que el tratamiento dio lugar a una reducción, en promedio, cercana al 50% en lesiones inflamatorias después de 28 días de tratamiento.

15

Tabla 8

No. de Lesiones Inflamatorias					
					5
Grado/Día	Día 0	7 días	14 días	21 días	28 días
1	8 +/- 2	6 +/- 3	5 +/- 2	3 +/- 2	2 +/- 2
2	24 +/- 8	19 +/- 8	15 +/- 5	12 +/- 4	10 +/- 4
3	62 +/- 8	48 +/- 6	42 +/- 7	37 +/- 5	33 +/- 5
4	120 +/- 15	102 +/- 14	88 +/- 16	76 +/- 13	65 +/- 15

10

Los resultados demuestran que la composición tópica de la presente invención permite lograr un tratamiento eficaz del acné. Estos resultados son comparables a los resultados obtenidos con otros tratamientos convencionales para el acné. Sin embargo, el tratamiento según la actual invención es claramente superior a los métodos pre-existentes.

15

Un ejemplo de composición tópica semisólida al 8% se muestra en la Tabla 9.

20

COMPONENTE	CANTIDAD (g)	%
PIRFENIDONA	8.0	8.0
AGENTE DE VISCOSIDAD (Carbómero)	1.0	1.0
SOLUBILIZANTE (Propilenglicol)	50.0	50.0
SOLUBILIZANTE NO IÓNICO (Macrogol-glicerol Hidroxiestearato)	13.0	13.0
ANTIMICROBIANO, ANTISÉPTICO (Allicín modificado: dialil óxido de disulfuro) al 2%	0.8	0.016
NEUTRALIZANTE (Trietanolamina)	1.0	1.0
AGUA PURIFICADA C.B.P.	100.0	26.984

Un ejemplo de composición tópica semisólida conteniendo Pirfenidona al 2% se muestra en la Tabla 10.

COMPONENTE	CANTIDAD (g)	%
PIRFENIDONA	2.0	2.0
AGENTE DE VISCOSIDAD (Carbómero)	1.0	1.0
SOLUBILIZANTE (Propilenglicol)	12.5	50.0
SOLUBILIZANTE NO IÓNICO (Macrogol-glicerol hidroxiestearato)	3.2	13.0
ANTIMICROBIANO, ANTISÉPTICO (Allicín modificado: dialil óxido de disulfuro) al 2%	0.8	0.016
NEUTRALIZANTE (Trietanolamina)	1.0	1.0
AGUA PURIFICADA C.B.P.	100.0	32.984

5

Un ejemplo de composición tópica semisólida al conteniendo Pirfenidona 4% se muestra en la Tabla 11.

10

COMPONENTE	CANTIDAD (g)	%
PIRFENIDONA	4.0	4.0
AGENTE DE VISCOSIDAD (Carbómero)	1.0	1.0
SOLUBILIZANTE (Propilenglicol)	25.0	50.0
SOLUBILIZANTE NO IÓNICO (Macrogol-glicerol Hidroxiestearato)	6.4	13.0
ANTIMICROBIANO, ANTISÉPTICO (Allicín modificado: dialil óxido de disulfuro) al 2%	0.8	0.016
NEUTRALIZANTE (trietanolamina)	1.0	1.0
AGUA PURIFICADA C.B.P.	100.0	30.984

Un ejemplo de composición tópica semisólida conteniendo Pirfenidona al 6% se muestra en la Tabla 12.

COMPONENTE	CANTIDAD (g)	%
PIRFENIDONA	6.0	6.0
AGENTE DE VISCOSIDAD (Carbómero)	1.0	1.0
SOLUBILIZANTE (Propilenglicol)	50.0	50.0
SOLUBILIZANTE NO IÓNICO (Macrogol-glicerol Hidroxiestearato)	13.0	13.0
ANTIMICROBIANO, ANTISÉPTICO (Allicín modificado: dialil óxido de disulfuro) al 2%	0.8	0.016
NEUTRALIZANTE (Trietanolamina)	1.0	1.0
AGUA PURIFICADA C.B.P.	100.0	28.984

5

Un ejemplo de composición tópica semisólida conteniendo Pirfenidona al 10% se muestra en la Tabla 13.

COMPONENTE	CANTIDAD (g)	%
PIRFENIDONA	10.0	10.0
AGENTE DE VISCOSIDAD (Carbómero)	1.0	1.0
SOLUBILIZANTE (Propilenglicol)	50.0	50.0
SOLUBILIZANTE NO IÓNICO (Macrogol-glicerol Hidroxiestearato)	13.0	13.0
ANTIMICROBIANO, ANTISÉPTICO (Allicín modificado: dialil óxido de disulfuro) al 2%	0.8	0.016
NEUTRALIZANTE (Trietanolamina)	1.0	1.0
AGUA PURIFICADA C.B.P.	100.0	24.984

10

Estas composiciones son mostradas a modo de ejemplos, más no son limitativas en grado alguno del alcance de la descripción de la presente invención.

La Tabla 14 muestra las definiciones de las iniciales "acrónimos" indicadas en la Figura 3.

Tabla 14.

RTT1	Receptor tipo Toll 1
RTT2	Receptor tipo Toll 2
RTT4	Receptor tipo Toll 4
RTT6	Receptor tipo Toll 6
MD-2	Molécula que se asocia con la porción extracelular del TLR4
CD14	Receptor CD14
Myd88	Factor diferenciador mielóide 88
IRAK	Quinasa asociada al receptor de IL-1
TRAF-6	Factor 6 asociado al receptor de TNF
MAPK	Quinasas de proteínas activadas por mitosis
NF- κ B	Factor nuclear Kappa-Beta
LPS	Lipopolisacárido
TIR	Toll/ receptor de interleucina
AP-1	Proteína activadora 1
IRF 3	Proteína reguladora del interferón 3
IRF7	Proteína reguladora del interferón 7
TAK1	Quinasa activada 1
TRIF	Factor Toll/IL-1R
TBK1	Proteína 1 de unión a TANK
TRAM	Molécula adaptadora relacionada con TRIF
IFN	Interferón

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica semisólida para eliminar, reducir o prevenir la
ocurrencia del acné en la piel, caracterizada porque comprende 2%, 4%, 6%, 8% y
5 10% en peso de pirfenidona, 0.016% de Dialil Óxido de Disulfuro Modificado (ODD-
M) y 91.984% en peso de la composición de un agente gelificante y otros
excipientes o aditivos.

2. La composición tópica semisólida de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizada porque comprende preferentemente 8% en peso de
pirfenidona, 0.016% de Dialil Óxido de Disulfuro Modificado (ODD-M) y 91.984% en
peso de la composición de un agente gelificante y otros excipientes o aditivos.

3. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de
15 las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el agente gelificante es
seleccionado del grupo que consiste de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímeros
carboxivinílicos, carbómero y polímeros acrílicos.

4. La composición tópica semisólida de conformidad con la
20 reivindicación 3, caracterizada porque el agente gelificante es carbómero.

5 La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque los excipientes o aditivos son
25 seleccionados del grupo que consiste de propilenglicol como solubilizante,
macrogol-glicerol hidroxiestearato como solubilizante no-iónico y trietanolamina
como agente neutralizador.

6. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de
30 las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada además porque el Dialil Óxido de Disulfuro
Modificado (ODD-M) actúa como un agente anti-microbiano y antiséptico.

7. La composición tópica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dicha composición se encuentra en forma de gel, crema o ungüento.

5 8. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque tiene un pH comprendido entre 5 y 6.4.

10 9. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para evitar la inflamación crónica causada por el acné.

15 10. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para disminuir el tono rojizo de la piel.

 11. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para detener la formación de nuevos brotes de acné.

20 12. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para revertir los brotes ya existentes.

25 13. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para regenerar la piel dañada a consecuencia del acné.

 14. La composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para evitar y desaparecer las cicatrices postacnéicas.

30 15. El uso de la composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la elaboración de un medicamento para eliminar, reducir o prevenir el acné.

16. El uso de la composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la elaboración de un medicamento para evitar la inflamación crónica causada por el acné, para disminuir el tono rojizo de la piel, para detener la formación de nuevos brotes de acné, para revertir los brotes ya existentes, para regenerar la piel dañada a consecuencia del acné y para evitar y desaparecer las cicatrices postacnéicas.

17. Un método de tratamiento para eliminar, reducir o prevenir el acné, caracterizado porque comprende administrar una composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a la piel de un individuo que necesita de dicho tratamiento.

18. Un método de tratamiento para evitar la inflamación crónica causada por el acné, para disminuir el tono rojizo de la piel, para detener la formación de nuevos brotes de acné, para revertir los brotes ya existentes, para regenerar la piel dañada a consecuencia del acné y para evitar y desaparecer las cicatrices postacnéicas, caracterizado porque comprende administrar una composición tópica semisólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a la piel de un individuo que necesita de dicho tratamiento.

19. Un proceso para la fabricación de una composición tópica semisólida que contiene Pirfenidona y Dialil Óxido de Disulfuro Modificado (ODD-M), caracterizado porque el proceso comprende las siguientes etapas:

1.- En un recipiente colocar el 90 % del total de agua y agregar:

- El carbómero (1g)

Dejar hasta completa humectación. (IDENTIFIQUE MEZCLA "A")

2.- En otro recipiente colocar y calentar a 40 ° C. (IDENTIFIQUE SOLUCIÓN "A")

- Propilenglicol (50g)
-

Agregar poco a poco, con agitación constante hasta completa disolución, manteniendo a 40 ° C.

- 1-fenil-5-metil-2-(1H)-piridona (8g)

Agregar lentamente y con agitación constante manteniendo una temperatura de 40 ° C

- Macrogol-glicerol Hidroxiestearato (13g)

Adicionar con agitación constante manteniendo una temperatura de 40 ° C

- Dialil Óxido de Disulfuro Modificado (ODD-M) (0.8g)

3.- En otro recipiente colocar el 10 % del total de agua y con agitación constante agregar:

- Trietanolamina (1g)

Agitar hasta homogeneizar (IDENTIFIQUE SOLUCIÓN "B")

4.- Adicionar al recipiente (paso 1) uno a uno, con agitación constante hasta homogeneizar cada vez y en el orden que se indica.

- SOLUCIÓN "A"
- SOLUCIÓN "B"

5.- Muestrear y analizar la composición tópica.