

MEMORIA DESCRIPTIVA

El acné común es una enfermedad cutánea crónica e inflamatoria de la unidad pilosebácea, que afecta aproximadamente al 80 % de los adultos jóvenes y adolescentes (Leyden JJ. *et al.*, New understandings of the pathogenesis of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32:S15-S25). Aunque existan tratamientos conocidos y eficaces contra el acné, en muchos casos, el resultado clínico más desafortunado de esta afección son las cicatrices (Layton AM, *et al.*, A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994; 19:303-308). Las cicatrices causadas por acné son irregulares y existen varios subtipos. Algunas tienen una apariencia más hipertrófica y queloide, mientras que otras pueden ser más atróficas (Goodman GJ, *et al.*, Postacne scarring - a quantitative global scarring grading system. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2006;5:48-52). La gravedad de las cicatrices por acné se correlaciona con el grado del acné y con el tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad y el inicio de un tratamiento adaptado. Aunque no es un hecho generalizado, las cicatrices por acné suelen producirse con lesiones por acné con mayor inflamación cuando no se tratan adecuadamente (Layton AM, *et al.*, Scarred for life? *Dermatology* 1997; 195(suppl 1):15-21). Una vez establecidas, las cicatrices por acné parecen no ser tratables médicamente, pero someterse a procedimientos invasivos puede ofrecer cierta mejora (Jemec GBE, Jemec B. Acne: Treatment of Scars. *Clinics in Dermatology* 2004, 22:434-438).

La pérdida de matriz dérmica puede ser uno de los factores contribuyentes para la aparición de cicatrices atróficas por acné (Kang S, et al., Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors NFkB and AP-1 in inflammatory acne lesions in vivo. American Journal of Pathology 2005;166:1691-1699). Esta pérdida de matriz dérmica consiste en la degradación del colágeno producido por la ruta intracelular activada por la inflamación durante la formación de la lesión por acné. Esto produce la activación de un factor de transcripción que codifica las metaloproteinasas que degradan la matriz (MMP). Las metaloproteinasas degradan las moléculas de la matriz extracelular durante la remodelación fisiológica y patológica de los tejidos. Durante la formación *in vivo* de la lesión inflamatoria por acné, se ha demostrado el aumento de tres metaloproteinasas (MMP-1 (colagenasa) y MMP-3 (estromelisina), que inician la degradación del colágeno, y MMP-9 (gelatinasa), que puede degradar aun más los fragmentos de colágeno) (Papakonstantinou E., et al., Matrix Metallonproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulations by isotretinoin, Journal of Investigative Dermatology 2005;125:673-684, además de Trivedi NR, et al., Gene Array Expression Profiling in Acne Lesions, Journal of Investigative Dermatology 2006;126(5):1071-1079).

Las mismas enzimas participan en la remodelación de la matriz dérmica en el proceso de fotoenvejecimiento (Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis, and prevention. Archives of Dermatology,

1997;133:1280-1284). Se ha demostrado que la radiación UV activa el factor de transcripción que produce la degradación del colágeno (Fisher GJ, Datta S, Wang ZQ, *et al.*, c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *Journal of Clinical Investigation*, 2000;106:663-670). Las proteínas involucradas son las mismas presentes en las lesiones inflamatorias por acné (colagenasa y estromelisina (respectivamente, MMP-1 y 3), y gelatinasa (MMP-9)) (Kang S, Voorhees JJ. Photoaging therapy with topical tretinoin: an evidence-based analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1998;39:S55-61).

Durante las últimas décadas, se ha acumulado evidencia significativa de que los retinoides tópicos pueden estimular los fibroblastos dérmicos para así producir más procolágeno en la piel fotoenvejecida. El procolágeno tipo I y tipo III disminuyen en la piel fotodañada, pero se ha demostrado que la isotretinoína, ya sea administrada en forma oral o tópica, protege contra la pérdida de procolágeno provocada por radiación UV, lo que disminuye las enzimas MMP-1, 3 y MMP-9 en relación con la duración del tratamiento (Kang S, Voorhees JJ. Photoaging therapy with topical tretinoin: an evidence-based analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1998;39:S55-61).

Este aumento en la producción de colágeno se entiende clínicamente como desaparición de las arrugas. Después de 24 semanas de tratamiento con retinoides tópico, se observa un aumento del espesor epidérmico (Griffiths CEM, *et al.*, Two

concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation: a double-blind, vehicle-controlled comparison of tretinoin 0.1% and 0.025% creams. Archives of Dermatology, 1995;131:1037-1044).

El gel de adapaleno al 0,1 % (Differin®) está aprobado en los Estados Unidos como tratamiento del acné y se ha comprobado su eficacia, similar a la de otros retinoides. Ha demostrado tener un perfil de tolerabilidad más favorable que otros retinoides. Las formulaciones de gel de adapaleno al 0,1 % y 0,3% han demostrado tratar las queratosis actínicas y las pecas solares, y mejoran algunos de los efectos del fotodaño, como las arrugas finas y gruesas, la hiperpigmentación moteada y la tez amarillenta (Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, *et al.*, Assessment of Adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: A randomized trial. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003; 49:1; 83-90).

Debido a que las cicatrices atróficas por acné pueden causar daño físico y emocional grave, y que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida (Koo JY, Smith LL. Psychologic aspects of acne. Pediatric Dermatology, 1991, 8(3):185-188), el objetivo de la presente invención es proporcionar un método de tratamiento de cicatrices, específicamente cicatrices causadas por acné. Además, la presente invención proporciona un método de prevención de la formación de pápulas, que luego se convierten en cicatrices, impidiendo así la aparición de cicatrices por acné.

Las cicatrices son marcas que aparecen durante la cicatrización de la piel o el tejido dañado, que son permanentes y no se pueden eliminar completamente. Sin embargo, la aparición de cicatrices se puede modificar con tratamiento. Estos procedimientos van desde la aplicación de un ungüento de venta sin receta médica hasta la cirugía. El tratamiento de las cicatrices se debe iniciar una vez producida la herida puesto que el cuidado que se le dé influye en la cicatriz formada. La herida se debe limpiar y cubrir. Si se levanta la costra, el colágeno se rompe y deja entrar gérmenes a la herida. El tiempo también influye positivamente en la cicatrización. Las cicatrices se reducen de tamaño, y su color baja de intensidad.

Sin embargo, algunas cicatrices requieren tratamiento adicional. Aunque algunos procedimientos son más eficaces contra los queloides y las cicatrices hipertróficas, el procedimiento contra las cicatrices por acné se basa en el tipo de cicatriz.

Por lo tanto, existe la necesidad de contar con un tratamiento eficaz contra las cicatrices por acné y/o la prevención de su aparición. De preferencia, existe la necesidad de contar con un tratamiento eficaz contra las cicatrices atróficas por acné y/o la prevención de su aparición.

De este modo, el primer objetivo de la presente invención es un método de prevención y/o tratamiento de al menos una cicatriz, en el cual se administra a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de una combinación fija de adapaleno, o sus sales, y peróxido de benzoílo (BPO). De preferencia, el adapaleno se usa en una cantidad de 0,1 % de peso con respecto al peso total de la

composición, pero esta concentración puede estar en el rango de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % por peso.

De preferencia, el peróxido de benzoílo (BPO) se administra en una cantidad de 2,5 % de peso con respecto al peso total de la composición, pero esta concentración puede estar en el rango de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 5 % por peso.

Todas las composiciones farmacéuticas administradas según la invención pueden comprender de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 %, de preferencia de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % y de preferencia de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % de adapaleno, y de aproximadamente 0,1 % a menos que aproximadamente 5 % y de preferencia de aproximadamente 0,5 % a menos que aproximadamente 5 % de BPO, de mayor preferencia de aproximadamente 2 % a menos que aproximadamente 5 % de BPO y de preferencia aproximadamente 2,5 % de BPO; todas las cantidades están expresadas por peso con respecto al peso total de la composición.

Según dicho método, se coloca la cantidad efectiva de adapaleno y BPO en una composición, de preferencia en forma de un gel acuoso. De preferencia, las cicatrices tratadas según dicho método son cicatrices causadas por acné. Específicamente, la cicatriz por acné se selecciona entre cicatriz atrófica y cicatriz hipertrófica. Específicamente, la cicatriz por acné se selecciona entre cónicas (picahielos), deprimidas (cajón), onduladas, de puente y túnel, con atrofia evidente, distróficas y queloides.

De acuerdo con una modalidad específica del método, se administra la cantidad efectiva de adapaleno y BPO en forma tópica,

específicamente se aplica sobre la piel cicatrizada. En una modalidad preferida, se administra en forma tópica, de preferencia sobre la piel a 0,1 % de peso con respecto al peso total de la composición de adapaleno y a 2,5 % de peso con respecto al peso total de la composición de BPO.

En otra modalidad, la invención se ocupa del uso del adapaleno en un rango de 0,1 % a 0,3 % y BPO en un rango de 2,5 % a 5 % para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cicatrices, de preferencia cicatrices causadas por acné. Asimismo, dicho uso se caracteriza porque el medicamento se presenta en forma de una composición adecuada para su aplicación tópica. De preferencia, el medicamento se presenta en forma de gel, emulsión o loción.

En otra modalidad, la presente invención se relaciona con una composición, que contiene una combinación fija de adapaleno, o alguna de sus sales, y peróxido de benzoílo, de uso en el tratamiento y/o la prevención de al menos una cicatriz por acné.

Incluso con el tratamiento más cuidadoso y aplicado, el acné puede causar cicatrices. No obstante, no todas las cicatrices se originan del mismo modo. Generalmente, las cicatrices por acné se clasifican en dos categorías: las causadas por pérdida de tejido (atróficas) y las causadas por exceso de tejido (hipertróficas). En estas categorías, las cicatrices por acné se clasifican en uno de cuatro tipos: cónicas (picahielos), deprimidas (cajón), onduladas y queloides.

En el arte previo, aparece la definición de las cicatrices por acné (Alam M, Dover JS. "Treatment of Acne Scarring." Skin

Therapy Letter. Dec 2006-Jan 2007; 11(10); Goodman GJ, Baron JA. "The management of post-acne scarring." Dermatologic Surgery. Oct 2007; 33(10):1175-1188.; Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. "Acne scarring: a classification system and review of treatment options." Journal of the American Academy of Dermatology, 2001; 45(1): 109-117.):

- Las cicatrices cónicas, o tipo picahielo, son profundas, muy estrechas y se extienden hasta la dermis. La piel parece haber sido perforada con un picahielo u otro instrumento filoso. Las cicatrices cónicas parecen un pequeño y profundo "agujero" en la piel. Algunas pueden parecer un gran poro abierto. Las cicatrices cónicas se desarrollan después de una infección causada por un quiste u otra imperfección profunda e inflamada que sube hasta la superficie. El tejido cutáneo se destruye, dejando una larga cicatriz similar a una columna. Normalmente, las cicatrices cónicas se pueden tratar mediante extirpación con sacabocados o injerto con sacabocados.

- Las cicatrices de cajón son cicatrices deprimidas, de forma redonda u ovalada, con lados marcadamente angulares. Tienen una apariencia similar a las cicatrices de varicela. Las cicatrices de cajón se producen cuando una lesión de acné inflamada destruye el tejido, dejando un área hundida en la piel. Las cicatrices de cajón pueden ser leves y superficiales, o profundas y marcadas. Cuando un brote inflamatorio destruye el colágeno, el tejido se pierde. La piel que cubre esta área pierde soporte, y aparece un área deprimida. Las cicatrices de cajón pueden ser superficiales o profundas dependiendo de la cantidad de tejido que se pierde.

Los tratamientos frecuentes para las cicatrices de cajón incluyen extirpación o elevación con sacabocados, rellenos dérmicos y rejuvenecimiento láser.

- Las cicatrices onduladas se producen cuando se desarrollan bandas fibrosas de tejido entre la piel y el tejido subcutáneo bajo él. Estas bandas jalan la epidermis y se unen a estructuras más profundas de la piel. Es esta acción de jalón de la epidermis desde dentro que crea la apariencia ondulada de la piel. Este tipo de cicatriz causa ondulaciones u ondas en una parte de la piel, que de otra forma se vería normal. El mejor tratamiento para las cicatrices onduladas es la subcisión.

- A diferencia de las cicatrices cónicas y de cajón, las cicatrices queloides son cicatrices hipertróficas que no son causadas por pérdida de tejido. Más bien, aparecen por una sobreproducción de colágeno. El tratamiento frecuente se selecciona entre cremas esteroides (cortisona), cintas o inyecciones, que ayudan a encoger y aplanar la cicatriz. También se usan inyecciones de interferona para suavizar el tejido de la cicatriz. Una cicatriz hipertrófica parece una masa levantada y firme de tejido. Con frecuencia, estos tipos de cicatrices alcanzan un tamaño mayor que el de la herida original. Las cicatrices hipertróficas causadas por acné se encuentran con mayor frecuencia en el torso, en especial en los hombres.

Una cicatriz es una manifestación del proceso de cicatrización de la piel. Cuando la piel o el tejido se hieren, el organismo libera colágeno destinado a reparar el daño. La cicatrización es el proceso natural de reparación de una herida abierta, lesión,

incisión quirúrgica o alguna afección, como el acné. Las causas de las cicatrices incluyen cortes, llagas, cirugías y quemaduras. También pueden dejar cicatrices en la piel el acné grave, la peste cristal y la varicela. Por lo tanto, la presente invención no incluye solo a las cicatrices causadas por acné, específicamente acné grave, si no que también otros tipos de cicatrices, como las mencionadas en párrafos anteriores.

En una modalidad preferida, se administra en forma tópica la cantidad efectiva de la combinación fija, específicamente se aplica sobre la piel con cicatrices.

En el contexto de la invención, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o la concentración de adapaleno y BPO en la composición que permite obtener el efecto deseado.

De este modo, se puede usar cualquier formulación de adapaleno y BPO en el contexto de la invención, como en gel, emulsión o solución.

Otra modalidad se relaciona con el uso de una combinación fija de adapaleno, o sus sales, y BPO para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cicatrices, de preferencia cicatrices causadas por acné, como las descritas antes.

Una de las ventajas del medicamento según la presente invención es que se aplica en forma tópica.

El medicamento según la presente invención también comprende un medio fisiológicamente aceptable, es decir, un medio compatible con la piel, incluido el cuero cabelludo, membranas mucosas, cabello, vellos corporales y/u ojos, y puede constituir una

composición dermatológica.

En la presente invención, se usa el compuesto ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico (de aquí en adelante, denominado adapaleno), que corresponde a un tipo de derivado de ácido naftoico con propiedades retinoides y antiinflamatorias, así como también sus sales.

El término "sales de adapaleno" se refiere a las sales formadas con una base farmacéuticamente aceptable, especialmente bases minerales, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y amoníaco, o bases orgánicas, como lisina, arginina o N-metilglucamina. El término "sales de adapaleno" también se refiere a las sales formadas con aminas grasas, como dioctilamina y estearilamina.

Los tratamientos según la presente invención tienen una duración variable que depende del paciente, y la naturaleza y gravedad de sus cicatrices. De este modo, el período de tratamiento puede durar desde varias semanas a varios meses.

A modo de ejemplo de una combinación fija de adapaleno y peróxido de benzoílo (BPO) especialmente adecuada para su uso en la presente invención, se puede mencionar el producto vendido con la marca Epiduo® a una concentración por peso de 0,1 % de adapaleno y 2,5 % de BPO en forma de un gel acuoso. Esta composición está destinada al tratamiento del acné. En la solicitud de patente W0200 03/055472, se describen composiciones en gel con adapaleno y BPO, y un agente gelificante independiente del pH, para el tratamiento del acné.

El término "combinación fija" se debe entender como una combinación cuyos principios activos se combinan en dosis fijas en el mismo vehículo (fórmula única), que permita su liberación conjunta en el lugar de aplicación.

El medicamento de uso en la presente invención consiste en una composición que se puede presentar en cualquier forma farmacéutica usada normalmente para aplicación tópica, como dispersiones acuosas, suspensiones acuosas u oleosas, gel acuoso, emulsiones anhidras o lipófilas (lociones, cremas o ungüentos) de componentes líquidos, semisólidos o sólidos obtenidos mediante dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/A), o viceversa (O/H), en presencia o ausencia de un emulsionante, o microemulsiones, microcápsulas, micropartículas o dispersiones vesiculares de componentes iónicos y/o no iónicos.

De este modo, en una de las modalidades preferidas, el medicamento según la presente invención se puede ofrecer en cualquier presentación farmacéutica usada normalmente en el campo de la dermatología. De preferencia, el medicamento se proporciona en emulsión (lociones, cremas, cremas sin emulsionante), suspensión o gel.

De preferencia, la composición farmacéutica en forma de una combinación fija corresponde a un gel; en este caso, durante la producción, los dos principios activos se dispersan y mezclan fuertemente en el mismo vehículo, el que los libera en conjunto durante la aplicación del gel.

En la patente WO 03/055 472, se describen en mayor detalle composiciones farmacéuticas útiles que comprenden adapaleno y BPO.

Algunos ejemplos de dichas composiciones comprenden, además de los principios activos adapaleno y BPO:

- de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % por peso de agua;
- de aproximadamente 0 % a aproximadamente 10 %, de preferencia de aproximadamente 0 % a aproximadamente 2 % y de preferencia menos que aproximadamente 0,5 % por peso de surfactante humectante líquido;
- de aproximadamente 0 % a aproximadamente 10 % por peso de agente propenetrante; y
- una fase acuosa que comprende un agente gelificante independiente del pH.

Específicamente, la composición que comprende adapaleno, o sus sales, y BPO según la presente invención comprende los siguientes ingredientes por peso con respecto al peso total de la composición:

- adapaleno: de 0,1 % a 0,3 %;
- BPO: de 2,5 % a 5 %;
- al menos un agente gelificante: de 0,001 % a 15 %, de mayor preferencia de 0,15 % a 5 %;
- al menos un agente quelante: de 0,01 % a 1,5 %;
- al menos un agente conservante: de 0,01 % a 3 %;
- al menos un agente humectante: de 0,1 % a 10 %;
- al menos un regulador de pH.

Entre los agentes quelantes, se puede mencionar como ejemplos no limitantes ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), etilendiamino-N,N'-bis(ácido

2-hidroxifenilacético) (EDDHA), ácido hidroxi-2-etilendiaminotriacético (HEDTA), ácido etildiamino-di-(0-metil-p-hidroxifenil)acético (EDDHMA) y ácido etildiamino-di-(5-carboxi-2-hidroxifenil)acético (EDDCHA).

El agente quelante preferido es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), como el producto vendido específicamente con la marca Titriplex III ®.

Algunos ejemplos de agentes gelificantes o de suspensión que se pueden incorporar a las composiciones de la invención incluyen los llamados carbómeros vendidos con el nombre genérico Carbopol®; los carbómeros sensibles a electrolitos vendidos con el nombre ETD Carbopol 'Ultrez 10® de BF Goodrich; polisacáridos tales como goma xántan, como Keltrol® vendido por Kelco, goma guar, chitosán, celulosa y sus derivados, como hidroxietilcelulosa, específicamente el producto vendido con el nombre Natrosol HHX 250 de Aqualon Company; poliacrilamidas, como las vendidas con los nombres comerciales Simulgel 600 (copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio, e isohexadecano y polisorbato 80) o Sepigel 305 (poliacrilamida, isoparafina C₁₃₋₁₄ y laureth-7).

Los agentes gelificantes preferidos son los carbómeros vendidos específicamente con los nombres Carbopol 974P NF y Carbopol 980 NF.

Entre los conservantes o agentes conservantes, se hace mención, como ejemplos no limitantes, al ácido benzoico y sus derivados con alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, benzoato de sodio, bronopol, clorhexidina, clorocresol y sus derivados, alcohol

etílico, alcohol fenetílico, fenoxietanol, sorbato de potasio, parabenos de diazolidinilurea, como propilparabeno o metilparabeno, solos o mezclados. Los conservantes preferidos incluyen parabenos, fenoxietanol o cloruro de benzalconio, solos o combinados.

La composición usada en la presente invención también puede contener al menos un emoliente.

Entre los emolientes cuyo rol es humectar la piel y facilitar la aplicación de la formulación, de preferencia se usan, entre otros, compuestos tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, dipelargonato de propilenglicol o lauroglicol, solos o combinados. Un emoliente preferido incluye propilenglicol.

La composición según la invención puede comprender al menos un ingrediente seleccionado de la siguiente lista:

- al menos un agente gelificante, como los carbómeros preferidos Carbopol 974P NF y Carbopol 980 NF;
- al menos un agente quelante, como edetato disódico (EDTA);
- al menos un emoliente, como propilenglicol;
- al menos un agente humectante seleccionado entre poloxámeros y el poloxámero preferido 124; y
- al menos un agente conservante, como parabenos, fenoxietanol o cloruro de benzalconio, solos o combinados.

En una modalidad de mayor preferencia de la presente invención, la composición consiste en un gel acuoso con la siguiente formulación:

- aproximadamente 2,5 % de BPO;
- aproximadamente 0,1 % de adapaleno;

- aproximadamente 0,10 % de EDTA disódico;
- aproximadamente 4,00 % de glicerol;
- aproximadamente 4,00 % de propilenglicol;
- y además, de preferencia:
- aproximadamente 0,05 % de docusato de sodio;
- aproximadamente 0,20 % de poloxámero 124;
- aproximadamente 4,00 % de un agente gelificante compuesto de copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio, e isohexadecano y polisorbato 80;
- NaOH en cantidad suficiente como para obtener un pH de 5;

todas las cantidades se indican por peso con respecto al peso total de la composición.

Además, la composición descrita en párrafos anteriores puede comprender todos los componentes normalmente presentes en el tipo de la aplicación prevista.

El medicamento según la presente invención puede comprender una gran variedad de componentes adicionales; específicamente, pueden ser absorbentes, abrasivos, agentes antiacné, agentes antiespumantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, buffers, agentes quelantes, colorantes, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, analgésicos externos, agentes formadores de película, componentes de fragancia, agentes opacificantes, plastificantes, conservantes, otros agentes despigmentantes, emolientes, agentes protectores cutáneos, solventes, agentes solubilizantes, surfactantes, agentes que absorban la luz ultravioleta, pantallas solares, agentes aumentadores de la viscosidad (acuosos o no acuosos),

humectantes, agentes aislantes, etc.

Estos aditivos pueden estar presentes en la composición en una cantidad de 0,001 % a 20 % por peso con respecto al peso total de la composición.

Descripción de las figuras

La figura 1 representa la media total del conteo de lesiones primarias evaluadas con VISIA.

La figura 2 representa la media del conteo de lesiones inflamatorias y no inflamatorias evaluadas con VISIA.

La figura 3 representa el conteo total de cicatrices evaluadas con la escala de gradación mECCA.

La figura 4 representa la evaluación 3D del volumen de las cicatrices.

La figura 5 representa la duración media de las pápulas con respecto a su evolución, evaluadas con VISIA.

A continuación, la presente invención se ilustrará por medio de los siguientes ejemplos, los cuales no limitan el alcance de la invención.

EJEMPLO: Evaluación del efecto de una composición que contiene una combinación fija de adapaleno-BPO en comparación con su vehículo en la prevención de lesiones secundarias por acné y/o el tratamiento de lesiones secundarias ya existentes

Este ejemplo ofrece una demostración de que una composición con una combinación fija de adapaleno y BPO proporciona un tratamiento eficaz de las cicatrices atróficas causadas por acné.

Este es un estudio preliminar destinado a mejorar la comprensión de las lesiones secundarias causadas por acné mediante la investigación de la relación entre lesiones primarias y secundarias haciéndose uso de evaluaciones clínicas y fotográficas.

Además, debido a que las lesiones por fotodaño y las cicatrices atróficas por acné están relacionadas con el mismo proceso de pérdida de matriz dérmica, el patrocinador prevé que el gel de adapaleno-BPO tendrá un efecto benéfico en comparación con su vehículo en la prevención de la aparición de lesiones secundarias por acné y la mejora de las cicatrices atróficas por acné ya existentes.

Como objetivo(s) primario(s), este estudio describe y documenta la relación entre las lesiones causadas por acné primarias (pápulas, pústulas, nódulos) y secundarias (cicatrices atróficas, eritema post-inflamatorio con o sin hiperpigmentación).

Como objetivo(s) secundario(s), este estudio evalúa el efecto de la combinación fija de adapaleno-BPO en comparación con su vehículo en la prevención de lesiones secundarias por acné y/o el tratamiento de lesiones secundarias ya existentes.

Protocolo de estudio clínico

Este consistió en un estudio preliminar, internacional, multicentral, aleatorio con investigador ciego y vehículo controlado en que se aplicó una comparación intra-individual (mitad derecha del rostro versus mitad izquierda del rostro) y en el que además participaron aproximadamente 45 sujetos con acné

común en el rostro, quienes cumplieron así los criterios específicos de inclusión o no inclusión.

Todos los sujetos asistieron a:

- un período de selección, partiendo 4 semanas antes de la visita de referencia, con un mínimo de 2 semanas para mujeres con posibilidad de embarazo; y
- un período de tratamiento de 6 meses, durante el cual se aplica el gel de adapaleno-BPO en una mitad del rostro, y su vehículo, en la otra, según una lista de aleatorización, una vez en la noche antes de acostarse, entre 5 y 7 días a la semana.

Durante la primera semana del período de tratamiento (excepto en fin de semana), los sujetos debieron asistir a una visita diaria para capacitarse en la aplicación correcta de la composición del estudio; luego, hicieron una visita quincenal durante los primeros dos meses y dos visitas al mes durante los cuatro meses siguientes.

Se realizaron las siguientes evaluaciones:

- identificación clínica del tipo de lesiones, que se informó a través de fotografías (VisiaCR de Canfield) para que con el tiempo se desarrollara una relación entre las lesiones primarias y secundarias causadas por acné a fin de investigar la evolución y resolución de cada tipo de lesión;
- gradación integral de cicatrices con la escala mECCA al momento de la visita de referencia, V2 y al finalizar cada mes;

- imágenes 3D de regiones de interés (ROI) con 3D Lifeviz™ Microsystem para generar parámetros descriptivos de cicatrices, por ejemplo, volumen, profundidad, contorno en la visita de referencia y al finalizar cada mes; y
- evaluación de seguridad a través de un registro de eventos adversos (AE) (con respecto a la visita de selección).

Filiación de las lesiones por acné

El objetivo primario de este estudio consiste en dar seguimiento a la resolución de las lesiones primarias por acné a fin de identificar el tipo de lesiones implicadas en la manifestación de lesiones secundarias. Los mecanismos fisiopatológicos manifestados en las lesiones primarias son conocidos y desde hace tiempo son el blanco de fármacos disponibles actualmente en el mercado. Por el contrario, las lesiones secundarias casi no se han investigado, y no existe tratamiento contra ellas. Asimismo, existe una clara necesidad médica de tratamiento de este tipo de lesiones.

En este estudio, las lesiones primarias se caracterizan clínicamente y se les da seguimiento durante seis meses; además, se documenta la resolución de cada tipo de lesión.

Tolerancia local del producto

El gel de adapaleno-BPO (Epiduo® en EE. UU. y Francia, o Tactuo® en Canadá) es un producto comercial utilizado de acuerdo con las indicaciones y el uso de su etiqueta (véase etiquetas de Epiduo®

US, monografía de producto de Tactuo® Canada y etiquetas de Epiduo® France).

Las advertencias y precauciones con respecto al gel de adapaleno-BPO son conocidas:

Durante el uso del gel de adapaleno-BPO, la exposición a la luz solar, incluidas las lámparas solares, se debe reducir al mínimo. Los pacientes con altos niveles de exposición al sol, y aquellos con sensibilidad inherente a él, debieran tener especial precaución. Si la exposición no se puede evitar, se recomienda el uso de pantallas solares y ropa protectora (por ejemplo, sombrero). Las condiciones meteorológicas extremas, como el viento o el frío, pueden ser irritantes para pacientes sometidos a tratamiento con gel de adapaleno-BPO.

El uso del gel de adapaleno-BPO puede provocar reacciones cutáneas locales, como eritema, descamación, sequedad e irritación o ardor. Se puede producir dermatitis de contacto irritante y alérgica.

El producto no se debe aplicar sobre cortes, abrasiones, o piel eczematosa o quemada por el sol. Al igual que otros retinoides, el uso de "cera depilatoria" como método de depilación se debe evitar si la piel se ha tratado con gel de adapaleno-BPO. Se debe evitar el uso concomitante de otros productos tópicos potencialmente irritantes (jabones o limpiadores medicados o abrasivos, jabones y cosméticos que producen fuerte resequedad de la piel, y productos con altas concentraciones de alcohol, astringentes, especias o cal).

Duración del estudio

El patrocinador considera que la duración de este tratamiento está respaldada por una cantidad considerable de datos sobre el uso prolongado de adapaleno-BPO (Pariser, 2007).

Debido a que el acné es una enfermedad crónica y duradera, el patrocinador considera que 6 meses de tratamiento serían suficientes para obtener un efecto clínico basándose en los siguientes puntos:

- La aparición de cicatrices e hiperpigmentación post-inflamatoria (PIH) es secundaria a las lesiones primarias por acné definidas por lesiones no inflamatorias y/o inflamatorias, y pueden corresponder a una resolución de las lesiones primarias.
- Generalmente, existe consenso en ensayos clínicos de acné de que 3 meses de tratamiento serían suficientes para evaluar la eficacia sobre las lesiones primarias por acné. En consecuencia, para que su resolución se pueda investigar, la duración del tratamiento debe ser mayor.
- Finalmente, considerando que, generalmente, los procesos de remodelación se describen como lentos, la duración de este período se considera suficiente como para provocar un estímulo significativo para los fibroblastos dérmicos y la producción de colágeno que podría ser clínicamente observable y físicamente mensurable.

Selección de comparadores

Este es un estudio preliminar destinado a investigar la filiación entre las lesiones por acné y evaluar el efecto potencial del gel de adapaleno-BPO sobre cicatrices ya existentes o recientes. No se han descrito productos eficaces en el tratamiento de las cicatrices. Por ello, para poder cumplir los objetivos del estudio, lo mejor es comparar el tratamiento con su vehículo.

Diseño intra-individual y tamaño de la muestra

Como el principal objetivo de este ensayo clínico es describir y documentar la historia natural de las lesiones secundarias, el tamaño de la población se calculó según el segundo objetivo del estudio. Se basó en ensayos anteriores en mitades de rostros con adapaleno-BPO versus su vehículo (derecha versus izquierda). Este diseño permite aumentar el alcance del estudio y minimizar el número total de sujetos mediante el uso de la variabilidad intra-individual en lugar de la variabilidad inter-individual para comparar la evolución de las lesiones primarias y secundarias, y el efecto del tratamiento versus su vehículo.

Tabla 1: Diagrama de flujo del estudio

PROCEDIMIENTOS		Período de tratamiento - Visitas del estudio									
	Período de selección	Semana 1	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16	Semana 20	Semana 24

	ción	V1	V2	V3 / V4	V5 /V6	V7 /V8	V15 / V16	V18	V20	V22	V24
Demografía/antecedentes médicos	x	X									
Tratamiento anterior/procedimiento	x										
Tratamiento concomitante/procedimiento	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aplicación del producto		Una vez al día en el sitio, menos fin de semana		Una vez al día, entre 5 y 7 días a la semana en casa							
Filiaciones de lesiones en fotografía (Visia CR)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación de cicatrices		X	X			X	X	X	X	X	X

(escala mECCA)											
Fotografías 3D (lifeviz)		X				X	X	X	X	X	X
Eventos adversos ^d	X	X		X		X	X	X	X	X	X

d. Los eventos adversos que sufra el sujeto después de haber firmado el consentimiento informado se deben anotar en el formulario AE de CRF.

SELECCIÓN Y DISPOSICIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

1. Número de sujetos

Como se espera una tasa de fracaso en la selección de aproximadamente 20 %, se tendría que seleccionar aproximadamente 54 sujetos para obtener 45 sujetos aleatorios.

2. Características de la población del ensayo clínico

Para poder participar en el ensayo clínico, los sujetos deben cumplir los siguientes criterios. Algunos de ellos se deben cumplir en la visita de selección y/o en la visita de referencia, según se especifique.

2.1. Criterios de inclusión

1. El sujeto es hombre o mujer de 18 a 35 años de edad, inclusive (selección).
2. El sujeto tiene un diagnóstico clínico de acné común moderado activo en el rostro, definido por (referencia):

- un mínimo de 20, pero no más de 40, lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas), sin incluir la nariz;
- no más de un nódulo por acné; y
- un mínimo de 10 cicatrices atróficas por acné (de más de 1,5 mm), sin incluir la nariz.

3. El sujeto tiene un número simétrico de lesiones inflamatorias, comedones cerrados y cicatrices en todo el rostro, es decir, no hay más del doble de lesiones en una mitad del rostro que en la otra (referencia).

4. El sujeto tiene un fototipo de piel I a IV en la escala de Fitzpatrick (Fitzpatrick T.B., 1993) (los fototipos de piel V y VI quedan excluidos de este estudio debido a la dificultad para contar lesiones en la piel oscura) (Do, 2008) (selección).

5. Si el sujeto es una mujer con posibilidad de embarazo, ella acepta el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el menos un mes antes de la visita de selección, durante el estudio y hasta un mes después de finalizar el estudio, con uno de los siguientes métodos (selección y referencia):

6. Si el sujeto es una mujer sin posibilidad de embarazo, ella debe ser postmenopáusica (ausencia de sangrado menstrual durante al menos un año antes de la inscripción) o estar esterilizada de forma permanente (haberse realizado una histerectomía u ooforectomía bilateral) (selección).

7. El sujeto quiere y puede cumplir los requisitos del protocolo. Específicamente, el sujeto debe cumplir el programa de visitas y las prohibiciones de tratamiento concomitante, y cumplir el tratamiento según las indicaciones (selección y referencia).

8. El sujeto ha comprendido y firmó un consentimiento informado (ICF) aprobado por un comité independiente de ética (IEC) o un consejo de revisión institucional (IRB) antes de realizarse cualquier procedimiento de investigación (selección).

2.2. Criterios de no inclusión

1. El sujeto tiene una forma de acné secundario (cloracné, acné provocado por drogas, etc.) (selección).

2. La gravedad del acné del sujeto hace que no sea tratable con adapaleno-BPO (selección).

3. El sujeto tiene más de 3 lesiones por acné excoriadas en la visita de selección.

4. El sujeto tiene una enfermedad subyacente, una afección quirúrgica o médica que, en opinión del investigador, puede representar un riesgo para el paciente como enfermedad crónica o grave no controlada, la cual normalmente impediría la participación en cualquier ensayo clínico (por ejemplo, cáncer, SIDA, diabetes, insuficiencia hepática o renal grave, cardiopatía grave u obesidad definida por un índice de masa corporal (BMI) mayor que 30) (selección).

5. El sujeto es un hombre de barba o vello facial, el cual podría interferir en la evaluación clínica o el procedimiento clínico (selección).

6. El sujeto tiene eczema o dermatitis seborreica en el rostro, o alguna otra enfermedad dermatológica subyacente, la cual, a juicio del investigador, podría interferir en la seguridad del sujeto o las evaluaciones del estudio (selección).

7. El sujeto tiene una alergia conocida o presunta a alguno de los productos probados (véase etiquetas de Epiduo®) (selección).
8. El sujeto se presenta con resultados serológicos positivos para VIH, HBsAg o VHC en la visita de referencia.
9. El sujeto es una mujer con prueba de embarazo (UPT) positiva (con una sensibilidad a hCG reducida hasta al menos 25 IU/ml) o está amamantando o planea quedar embarazada durante el curso del estudio y hasta un mes luego de finalizar el estudio (selección, referencia).
10. El sujeto ha usado tratamientos tópicos o sistémicos prohibidos sin realizarse el lavado suficiente definido en los protocolos antes del día 1/referencia o no desea dejar de usarlo durante el estudio (selección y referencia), como tratamientos tópicos en el rostro, como antibióticos, peróxido de benzoílo, ácido azelaico, corticosteroides, hidroxiácidos, tratamientos con zinc, antibacterianos, antisépticos, otros tratamientos antiinflamatorios u otros tratamientos contra el acné, retinoides, microdermoabrasión o rejuvenecimiento láser en el rostro, o tratamientos sistémicos (la inhalación no se considera una ruta sistémica), como corticosteroides, antibióticos, retinoides o isotretinoína.

INSUMOS CLÍNICOS

1. Método de asignación de tratamiento

Antes de comenzar el estudio, un estadístico de Galderma R&D, o alguna persona designada, genera una lista de aleatorización para

que cada centro la transmita a la organización de envasado clínico asignada.

Para asignar en forma aleatoria la composición activa o el vehículo al lado derecho o izquierdo del rostro, se usa la rutina RANUNI del sistema de análisis estadístico (SAS).

El lado “izquierdo” o “derecho” del rostro siempre se define como el izquierdo o derecho del sujeto.

El tratamiento activo y el vehículo se codifican en la lista (por ejemplo, A y B), y la lista de aleatorización se mantiene en el sitio con los insumos clínicos.

En la visita de referencia (V1), a los sujetos que cumplan todos los criterios de inclusión/no inclusión se les asignará un número de aleatorización (número de 3 dígitos). Este número de aleatorización se le asigna a cada sujeto en orden secuencial ascendente, y no se debe omitir ni saltar ningún número.

2. Instrucciones de uso y administración

El farmacéutico del tratamiento del estudio entrega a cada sujeto instrucciones verbales y escritas de la forma de usar el tratamiento del estudio en una visita en el sitio. El kit del sujeto se despacha según el orden cronológico de inscripción de sujetos en el estudio.

El personal designado del estudio a cargo de los medicamentos del estudio (designado como el farmacéutico del estudio) es diferente del evaluador del estudio para que este siga siendo ciego.

Este entrega a cada sujeto instrucciones verbales y escritas sobre el uso de los productos de la investigación y otros ajenos a ella. Además, demuestra al sujeto la forma de aplicar el gel del estudio en la visita de referencia durante la primera semana en el sitio y siempre que sea necesario, cuando las aplicaciones las realice el sujeto en su casa.

Los sujetos se tratan una vez la mitad del rostro con gel de adapaleno-BPO y la otra con su vehículo.

Los productos se deben aplicar como se ha descrito en párrafos anteriores:

- Aplicar una película delgada de producto en cada mitad del rostro una vez al día después de lavarse como una primera gota del tamaño de una arveja para la parte superior de la mitad del rostro (definida como la mitad de la frente y la sien) y una segunda gota del tamaño de una arveja para la parte inferior de la mitad del rostro (definida como las mejillas y el área mandibular).
- El sujeto debe usar guantes desechables y se los debe cambiar antes de realizar el mismo modo de aplicación en la otra mitad del rostro del segundo producto de estudio.
- Excluir la línea media del rostro definida desde la frente al mentón a través de la nariz y dividiendo el rostro en dos mitades. Evitar los ojos, labios y membranas mucosas.

La administración de tratamiento se describe en mayor detalle a continuación:

	Producto de la investigación	Comparador
Concentración	0,1 % / 2,5 %	NC
Régimen de dosis	Una aplicación diaria después de lavarse en la noche, 5 a 7 días a la semana	
Período de administración	6 meses	
	Tópica	
Vía de administración	Mitad del rostro	
Ubicación de las áreas tratadas		

3. Control y registro del cumplimiento del tratamiento

3.1. Generalidades

En la visita de referencia, visita 8 (semana 4), visita 16 (semana 8), visita 18 (semana 12), visita 20 (semana 16) y 22 (semana 20), se entrega un calendario de tratamiento a cada sujeto para anotar el cumplimiento de las aplicaciones del estudio.

El farmacéutico del tratamiento del estudio revisa con el sujeto el calendario de tratamiento en cada visita en el sitio posterior a la visita de referencia, y se le pidió al sujeto relatar su

técnica de aplicación, la frecuencia y las dosis omitidas de los medicamentos en estudio, además del uso de cualquier otro tratamiento tópico o sistémico adicional, así como también tratamientos con OTC.

Si es necesario, el farmacéutico del tratamiento del estudio debe volver a instruir al sujeto en lo referente a la aplicación de los medicamentos en estudio y el cumplimiento.

Al finalizar el estudio, los medicamentos en estudio se devuelven al patrocinador para pesarlos y así cuantificar el grado de exposición.

3.2. Sistema de control de cumplimiento clínico (CCCS)

Debido a la particularidad del diseño de estudio de mitades de rostros y la duración del período de tratamiento, que no concuerda con el manejo de la aplicación en el sitio realizada por una persona calificada, el patrocinador propone manejar el riesgo de error de lado asociado a la aplicación en la mitad del rostro con el uso del sistema de control de cumplimiento clínico (CCCS de Triacys).

El sistema CCCS es un dispositivo que permite controlar y anotar las aplicaciones de medicamentos en estudio que realizan pacientes en sus casas.

El sistema CCCS viene en un maletín y funciona a batería; incluye un espejo en el que hay inserta una videocámara.

Las imágenes obtenidas durante las aplicaciones de medicamento quedan registradas a través de una pantalla táctil, y el paciente

recibe orientación mientras se aplica el medicamento para evitar que cometa errores de lado.

El sistema CCCS está equipado con:

- un lector de código de barras para identificar precisamente los tratamientos;
- un sensor de temperatura y humedad;
- un reloj interno, que registra la fecha y hora de cada aplicación de medicamento;
- un puerto USB que envía datos a través de una conexión a Internet; y
- un espacio para guardar las unidades terapéuticas.

Curso de una sesión de CCCS:

El paciente se debe aplicar el gel frente a la videocámara. Todos los datos (video, fecha y hora, temperatura, humedad, etc.) quedan registrados. El maletín se cierra al finalizar la operación.

Un servidor central recupera todos los datos en cada sesión o visita en el sitio del investigador.

Después de la validación por parte de operadores independientes, se genera un informe de cumplimiento. Por cada paciente, se calcula un índice de cumplimiento, que permite efectuar correlaciones con eficacia clínica e inocuidad de uso del medicamento.

No se archivan imágenes. Al finalizar el estudio, todas ellas se destruyen.

EVALUACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

Durante todo el estudio, el mismo evaluador realiza las evaluaciones de cada sujeto individual cada vez que es posible. En caso de haber cambios de evaluador asignado a un sujeto determinado, se debe documentar el motivo de este cambio. Si no es posible que el mismo evaluador dé seguimiento a un sujeto determinado, el patrocinador recomienda que las evaluaciones entre el evaluador primario y el posterior coincidan en parte (ambos evaluadores deben examinar juntos al sujeto y analizar sus conclusiones) en al menos una visita.

1. Filiación entre lesiones primarias y secundarias causadas por acné determinada con fotografía

1.1. Sistema Visia CR

Durante cada visita del estudio, se tomaron fotografías digitales estándar de todo el rostro (de frente, derecha e izquierda) con una cámara estereostática Canfield Scientific (Visia CR®).

En la visita de referencia, se tomaron fotografías dos veces a la semana, durante los primeros dos meses, con dos o tres días entre cada visita, y quincenalmente, durante los primeros cuatro meses. En la práctica, los sujetos se pueden seleccionar en forma aleatoria todos los días menos los miércoles.

El índice de visitas durante los primeros dos meses se determina por la duración media de los dos tipos de lesiones primarias evaluadas por el patrocinador, que puede ser de unos 5 días en el

caso de las lesiones inflamatorias y de unos 13 días en el caso de las lesiones no inflamatorias.

Por ello, el evaluador debe identificar y controlar todas las lesiones producidas durante este período (investigador o funcionario designado).

El investigador o evaluador identifica en forma separada las diferentes lesiones primarias y secundarias causadas por acné en cada mitad del rostro a través de observación visual y palpación.

Las lesiones primarias se definen por:

- Lesiones inflamatorias
- Pápula: pequeña elevación roja y sólida de diámetro menor que 1,0 cm.
- Pústula: pequeña elevación circunscrita de la piel, que contiene exudado amarillo-blanco.
- Nódulo: lesión circunscrita, elevada y sólida, generalmente de diámetro mayor que 1,0 cm con profundidad palpable.

- Lesiones no inflamatorias
- Comedón cerrado: pequeña pápula blanca (espinilla).

Las lesiones secundarias se definen por:

- Cicatrices atróficas
- Eritema post-inflamatorio sin hiperpigmentación
- Eritema post-inflamatorio con hiperpigmentación
- Otros (precisar en la sección de comentarios del CRF)

1.2. Proceso de filiación

Para evaluar esta filiación, se proponen dos soluciones (a discreción del sitio):

- Informe de cada tipo de tipo de lesión de las fotografías impresas en cada visita con el siguiente código de colores:

- Rojo: Pústulas
- Naranja: Pápulas
- Azul: Comedones cerrados
- Negro: Cicatrices atróficas
- Azul claro: Eritema post-inflamatorio sin hiperpigmentación
- Verde: Eritema post-inflamatorio con hiperpigmentación
- Amarillo: Otros (precisar en la sección de comentarios del CRF)

Al finalizar el estudio, toda la información recopilada en las fotografías impresas se captura en el software Skinpad después de realizarse un paso de realineación de las imágenes con un software dedicado (véanse detalles a continuación).

Directamente en la computadora mediante software dedicados desarrollados por Galderma R&D: software de alineación y software Skinpad.

1.2.1. Software de alineación

Durante el estudio, se tomó una gran cantidad de fotografías. Sin embargo, de una visita a otra, e incluso en la misma visita de una modalidad a otra, el sujeto no adquirió exactamente la misma posición frente a la cámara.

Galderma desarrolló un software dedicado de alineación, que permite obtener un conjunto de imágenes alineadas y que se pueden comparar fácilmente. Transforma las imágenes y calcula una nueva imagen “alineada” con una imagen de referencia:

Una vez alineadas todas las imágenes, el software produce un conjunto de imágenes alineadas para Skinpad.

1.2.2. Software Skinpad

Este software permite:

- ver en forma dinámica un conjunto de imágenes (de un paciente, varias zonas, varias modalidades);
- definir un área de conteo; y
- marcar una lesión y calificarla en cada visita.

Sin importar el proceso escogido por el sitio, hay una persona dedicada (investigador o funcionario designado) a cargo del conteo de todas las lesiones (primarias y secundarias) identificadas por el evaluador después de cada visita y del registro de información en las páginas correspondientes del CRF.

2. Evaluación clínica

En la visita de referencia, en la visita V2 y una vez al mes, el evaluador (investigador o funcionario designado) realiza una evaluación integral o semicuantitativa de la gravedad de las cicatrices con una nueva escala de evaluación de cicatrices atróficas.

La escala de gradación mECCA (m de modificada) deriva de la escala original ECCA (sigla de Echelle d'évaluation Clinique des Cicatrices d'Acné) designada para evaluar fácil y rápidamente la gravedad de las cicatrices por acné en la práctica actual (Dréno B, *et al.*, 2007. ECCA grading scale: an original validated acne

scar grading scale for clinical practice in dermatology. Dermatology, 214:46-51).

La escala presenta:

- Una evaluación integral de cicatrices definida por:

Categoría	Puntaje	Descripción
Sano	0	No hay cicatrices por acné visibles
Casi sano	1	Cicatrices casi invisibles a 50 cm de distancia
Leve	2	Fácilmente reconocibles; en menos de la mitad del área afectada del rostro
Moderado	3	En más de la mitad y menos del 75 % del área afectada del rostro
Grave	4	En más del 75 % del área afectada del rostro

- Evaluación semicuantitativa por área facial:

Definición de área facial: Se definen 6 áreas faciales: frente, sienes derecha e izquierda, mejillas derecha e izquierda y área mandibular (las sienes son las áreas faciales definidas por la parte inferior desde las áreas orbiculares hasta la implantación del cabello, la parte superior de las áreas orbiculares hasta la implantación del cabello (base del hueso)), y área mandibular: área facial desde la comisura de la boca hasta la parte inferior del oído.

La superficie afectada por la presencia de cicatrices de cada área se cuantifica según las siguientes categorías:

- 0 = 0 %
- 1 = 1 a 25 % ($< \frac{1}{4}$ del área)
- 2 = 26 % a 50 % (hasta $\frac{1}{2}$ área)
- 3 = 51 % a 75 % (hasta $\frac{3}{4}$ del área)
- 4 = 76 % a 100 % (toda el área)

Las cicatrices atróficas se cuentan según su tamaño definido en 2 categorías (Jacob *et al.*, 2001):

- Cicatrices atróficas de 2 a 4 mm: incluyen de cajón (bordes definidos), onduladas (superficie irregular) y tipos indeterminados.
- Cicatrices atróficas > 4 mm: incluyen de cajón (bordes definidos), onduladas (superficie irregular) y tipos indeterminados.
- Las cicatrices atróficas < 2 mm (como puntos dejados por un picahielo) no se contabilizan debido a que, como se demostró en un estudio preliminar, se da una gran variabilidad entre conteos de distintos evaluadores de cicatrices (datos internos).

El mismo evaluador debe contar las cicatrices de un mismo paciente. Las áreas evaluadas se deben examinar en las mismas condiciones de exposición a la luz en cada visita (el mismo ángulo para evitar sombras y ante la misma fuente de luz, ya sea artificial o luz de día).

3. Evaluación fotográfica 3-D

Durante todo el estudio, la misma persona dedicada tomó imágenes 3-D con la cámara digital 3D Lifeviz™ Microsystems en la visita de referencia y una vez al mes en el sitio de investigación.

En la visita de referencia, se definen para cada sujeto 2 o 3 regiones de interés por mitad de rostro (área de 3 por 3 cm), que deben contener al menos 5 cicatrices atróficas por acné sin importar el tipo (cónica ($0,5 < 1,5$ mm), cajón (1,5 a 4 mm) u ondulada (> 4 mm)). Para localizar estas regiones de interés, se usa una máscara transparente de reposicionamiento, que se colocará en el CRF correspondiente. Esta plantilla se usa cada vez que se realiza esta evaluación.

Todas las imágenes 3-D se analizan para proporcionar diferentes parámetros descriptivos de las cicatrices (por ejemplo, volumen, profundidad o perímetro), que luego permiten evaluar los efectos del tratamiento con el paso del tiempo.

4. Evaluación de inocuidad

En la visita de selección (desde el momento de la firma del consentimiento informado), y en cada una de las visitas posteriores, se realiza una evaluación de inocuidad. Los parámetros de inocuidad corresponden a los eventos adversos registrados.

Los análisis de inocuidad de laboratorio y las pruebas de embarazo se entregan en las visitas de selección. Además, se

realizan pruebas de embarazo en la visita de referencia y una vez al mes durante el período de tratamiento.

Durante todo el curso del ensayo clínico, se monitorean los eventos adversos. Todos los eventos adversos se deben informar a través del formulario correspondiente del CRF con toda la información requerida. Si se produce algún evento adverso, la preocupación primordial se pondrá en la seguridad de los sujetos. Al momento de la firma del consentimiento informado, cada sujeto debe recibir el nombre y el número telefónico del personal del centro de ensayos clínicos en caso de tener que reportar eventos adversos y urgencias médicas. Definición de eventos adversos según el documento ICH E2A. Un evento adverso consiste en cualquier suceso médico perjudicial en un sujeto, o sujeto de investigación clínica, al que se le administre un producto farmacéutico y que no necesariamente tenga relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede consistir en cualquier señal desfavorable e indeseada (incluido un valor anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada al uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionada con el producto medicinal (de investigación).

De este modo, se debe considerar un evento adverso cualquier señal, síntoma o enfermedad nuevas, o cualquier empeoramiento clínicamente significativo de alguna señal, síntoma o enfermedad ya existente en comparación con el estado de salud de la primera visita (incluidas las enfermedades tratadas). La falta de eficacia no se considera un evento adverso.

DESCRIPCIÓN Y PROCEDIMIENTOS DE LAS VISITAS DEL ENSAYO CLÍNICO

DESCRIPCIÓN DE LAS VISITAS DEL ENSAYO CLÍNICO

Véase la tabla de programa de evaluaciones en la sinopsis (tabla 1).

Antes de efectuarse las evaluaciones y/o procedimientos relacionados con el ensayo clínico, se obtuvo un consentimiento informado escrito y firmado, que incluye un compromiso de confidencialidad (HIPAA o PIPEDA) y un consentimiento para tomar fotografías.

Durante los primeros dos meses, se realiza una visita cada dos o tres días.

Visita de selección

La visita de selección se realiza en un plazo máximo de 4 semanas antes de la visita de referencia (V1). Durante esta visita, el investigador o miembro calificado del personal:

- explica en detalle al sujeto la naturaleza del estudio, especialmente los tratamientos concomitantes prohibidos y las limitaciones del estudio (como restricciones de uso del medicamento tópico o sistémico, exposición a la luz UV, etc.);

- pide al sujeto que lea, feche y firme el consentimiento informado y le da al sujeto una copia, archivando la otra copia en el archivo del investigador;
- asigna al sujeto un número de identificación de sujeto (número de CRF);
- registra los datos demográficos y los antecedentes médicos relevantes;
- verifica los criterios de inclusión y no inclusión;
- pregunta al sujeto sobre tratamientos y procedimientos anteriores y concomitantes;
- pide a las mujeres con posibilidad de embarazo que se realicen una prueba de embarazo;
- extrae muestras para análisis de laboratorio (virología);
- llena un registro de selección e inscripción del sujeto; y
- da al sujeto una hora para la visita del inicio del período de tratamiento (V1).

Visita durante el tratamiento (de V1 a V24)

En cada visita en el sitio posterior a la selección, el investigador:

- formula al sujeto una pregunta abierta y anota todos los eventos según corresponda; y

- pregunta al sujeto los cambios en sus tratamientos o procedimientos concomitantes (adicionales, detenidos o cambiados) desde la visita anterior, y documenta todos los cambios como corresponde en el formulario de tratamientos o procedimientos concomitantes.

Visita de referencia (V1) y visita V2

Durante la visita de referencia, el investigador o su funcionario designado:

- vuelve a evaluar los criterios de inclusión/no inclusión (por ejemplo, con respecto a los períodos de lavado y los resultados serológicos, entre otros);
- pide a las mujeres con posibilidad de embarazo que se realicen una prueba de embarazo;
- confirma la aleatorización del sujeto;
- toma fotografías de todo el rostro con el sistema Visia-CR;
- realiza la identificación y la caracterización de las lesiones primarias y secundarias causadas por acné;
- realiza la evaluación de las cicatrices con la escala de gradación mECCA;
- identifica 2 o 3 regiones de interés por mitades de rostros de cada sujeto y toma fotografías 3D con la cámara digital 3D Lifeviz™ Microsystems.

El fármaco del tratamiento del estudio:

- presenta y explica al sujeto el procedimiento de aplicación de los productos de estudio.

Durante la primera semana, el sujeto vuelve todos los días al sitio, menos los fines de semana, para capacitarse en el procedimiento de aplicación correcta de la composición del estudio y en el uso del sistema CCCS.

Durante la visita V2, el investigador o su funcionario designado:

- toma fotografías de todo el rostro con el sistema Visia-CR;
- realiza la identificación y la caracterización de las lesiones primarias y secundarias causadas por acné;
- realiza la evaluación de las cicatrices con la escala de gradación mECCA.

De la visita V3 a la visita V23

En cada visita, el investigador o su funcionario designado:

- toma fotografías de todo el rostro con el sistema Visia-CR;
- realiza la identificación y la caracterización de las lesiones primarias y secundarias causadas por acné;

Además de los procedimientos ya mencionados, una vez al mes en V8 (semana 4), V16 (semana 8), V18 (semana 12), V20 (semana 16) y V22 (semana 20), el investigador o su funcionario designado:

- realiza la evaluación de las cicatrices con la escala de gradación mECCA;

- toma fotografías 3D de las regiones de interés con la cámara digital 3D Lifeviz™ Microsystems;
- pide a las mujeres con posibilidad de embarazo que se realicen una prueba de embarazo;

En las mismas visitas, el farmacéutico del tratamiento del estudio asegura el control de la dispensación de medicamentos y el control del procedimiento de aplicación.

Visita final/rescisión anticipada (V24)

En esta visita, o en caso de haber una rescisión anticipada, el investigador o su funcionario designado llevan a cabo las siguientes acciones:

- formula al sujeto una pregunta abierta sobre efectos adversos, como “¿Ha notado algún cambio en su salud desde la última visita?”; anota todos los eventos según corresponda en las páginas correspondientes del CRF;
- pregunta al sujeto sobre cambios en sus tratamientos o procedimientos concomitantes (adicionales, detenidos o cambiados) desde la visita anterior; documenta todos los cambios como corresponde en el formulario de tratamientos o procedimientos concomitantes;
- pide a las mujeres con posibilidad de embarazo que se realicen una prueba de embarazo;
- toma fotografías de todo el rostro con el sistema Visia-CR;

- realiza la identificación y la caracterización de las lesiones primarias y secundarias causadas por acné;
- realiza la evaluación de las cicatrices con la escala de gradación mECCA;
- toma fotografías 3D de las regiones de interés con la cámara digital 3D Lifeviz™ Microsystems; y
- controla la devolución de los últimos medicamentos del estudio.

Durante esta visita, el investigador principal debe llenar y firmar el formulario de egreso.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Un plan de análisis estadístico (SAP) contiene una descripción detallada y técnica de convenciones de datos específicos, cálculos y procedimientos estadísticos para ejecutar los análisis especificados en las secciones del protocolo de ensayo clínico.

Poblaciones analizadas, evaluabilidad y limitación/evaluación de sesgo:

1. Población de eficacia de intención de tratar (ITT)

La población de ITT se define como compuesta por todos los sujetos seleccionados aleatoriamente. Todas las variables de eficacia primaria y variables de eficacia secundaria se analizan en base a la población de ITT.

2. Población de eficacia por protocolo (PP)

La población de PP se define como compuesta por todos los sujetos de ITT que no tienen mayores desviaciones de protocolo.

3. Población de inocuidad

La población de inocuidad se define como compuesta por los sujetos de la población de ITT que se aplicaron el o los medicamentos en estudio al menos una vez. En la práctica, solo los sujetos que devuelven el o los medicamentos en estudio sin abrir quedan excluidos de la población de inocuidad. Todos los datos de inocuidad se resumen basándose en la población de inocuidad.

Análisis estadísticos inferenciales

La disposición del sujeto, datos demográficos, características de referencia, tratamientos anteriores, tratamientos concomitantes y duración de el o los tratamientos se resume mediante estadística descriptiva.

Se elabora una matriz de transición por estado de lesión entre períodos sucesivos de observación; se contabilizan lesiones ya existentes, nuevas lesiones (cicatrices atróficas, eritema post-inflamatorio sin hiperpigmentación y eritema post-inflamatorio con hiperpigmentación), desaparición de lesiones y su tipo. Este conteo también se realizó, por tratamiento, por cada mitad de rostro tratada.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

Los resultados del estudio se ilustran en las figuras 1 a 5.

Este estudio demuestra el efecto de una combinación de dosis fija de adapaleno-BPO sobre cicatrices atróficas por acné.

Esta combinación es superior a su vehículo sobre este tipo de cicatrices. Los resultados 3D no mostraron efectos sobre cicatrices ya existentes, sino que sugieren que esta combinación fija tiene un efecto preventivo. En un período de tratamiento de 24 semanas, la combinación fija de adapaleno-BPO estabilizó los conteos de cicatrices, mientras que, en la mitad con vehículo, el conteo de cicatrices siguió aumentando (la diferencia (Δ) es de aproximadamente 2 cicatrices).

Específicamente, los resultados demostraron que Epiduo es eficaz contra las cicatrices causadas por acné a través de:

- Tamaño del efecto, semana 24: $\Delta = -1,96$ (cicatrices), $\Delta = -4$ (lesiones inflamatorias), $\Delta = -3$ (lesiones no inflamatorias)
- Visibles en SGA: cambio de leve a casi clara ($p = 0,0032$)

La duración de las pápulas es estadísticamente mayor cuando estas evolucionan en cicatrices, lo que sugiere que hay un ciclo diferente de lesión por acné tras la fisiopatología de la cicatriz con una inflamación mayor.