

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 829**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07801393 .5**  
96 Fecha de presentación: **14.09.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2068873**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Cicatrización de heridas y úlceras mediada por isoniazida**

30 Prioridad:  
**14.09.2006 DK 200601187**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.05.2012**

73 Titular/es:  
**Bridge BioResearch Rights (Jersey) Limited  
Channel House Green Street  
St. Helier Jersey JE2 4UH, GB**

72 Inventor/es:  
**WULFF, Trine;  
LANGE, Sven y  
ÅGREN, Magnus**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

ES 2 379 829 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Cicatrización de heridas y úlceras mediada por isoniazida

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al uso de isoniazida en la preparación de una composición farmacéutica para tratar (o prevenir) lesiones cutáneas o en la mucosa, heridas, úlceras o infartos en un área de tejido con compromiso de la vascularización en sujetos.

**Antecedentes de la invención**

10 El procedimiento de la cicatrización de heridas puede separarse en tres fases: una fase inflamatoria, una fase proliferativa y una fase de remodelado; que pueden solaparse en el tiempo. Las heridas que cicatrizan normalmente progresan por estas tres fases de un modo ordenado en menos de 8 semanas. Las heridas que no cicatrizan a menudo se han interrumpido en una de las fases, normalmente una inflamación o proliferación continuadas. Dicha afección puede además complicarse con infecciones secundarias. Las heridas se consideran crónicas si la cicatrización no se ha completado o no ha progresado de forma satisfactoria en un periodo de 8 semanas, es decir si la herida no se ha contraído en al menos un 10 % de su tamaño, y si la cicatrización de la herida no es sostenida.  
15 Las heridas crónicas pueden tardar años en cicatrizar, reaparecerán o no cicatrizarán nunca.

20 La gran mayoría de las heridas crónicas se puede clasificar como úlceras vasculares (debidas a insuficiencia arterial o venosa subyacente), úlceras diabéticas o úlceras por presión. A menudo, las causas de las heridas son multifactoriales, por ejemplo en el paciente diabético que tiene insuficiencia arterial y neuropatía periférica. La isquemia es la reducción o abolición de la irrigación sanguínea en un tejido. La deficiencia de oxígeno y nutrientes asociada puede conducir a necrosis con muerte celular en áreas del tejido afectado. El tejido isquémico se inflama y se liberan factores que atraen a los neutrófilos. Aparte de ser fagocitos activos, los neutrófilos también liberan citocinas inflamatorias, especies de oxígeno reactivo (ROS) y encimas que dañan las células, inhiben la proliferación celular y, de este modo, inhiben el cierre de la herida. Los neutrófilos permanecen en las heridas crónicas durante más tiempo que en las heridas agudas y contribuyen al hecho de que las heridas crónicas tienen niveles más altos  
25 de citocinas inflamatorias y ROS. La isquemia y las consecuencias de la isquemia constituyen un factor importante en la formación y persistencia de las heridas, en parte deteniendo el proceso de cicatrización de la herida en la fase inflamatoria.

30 Una causa principal de heridas crónicas es la diabetes. Una úlcera diabética es una llaga o herida abierta que se produce con mayor frecuencia en la planta del pie (úlcera del pie diabético). Las personas con diabetes pueden desarrollar úlceras diabéticas y el uso de insulina o sufrir otras enfermedades relacionadas con la diabetes aumenta el riesgo. Otros factores de riesgo incluyen el sobrepeso y el consumo de alcohol y tabaco. De acuerdo con la Asociación Médica Americana de Podología (APMA) aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes con diabetes desarrolla úlceras del pie diabético, de los cuales el seis por ciento serán hospitalizados por infección u otra complicación relacionada con la úlcera. La diabetes es la causa principal de amputaciones no traumáticas de una  
35 extremidad inferior en EE.UU. y en el 14 al 24 por ciento de los pacientes con diabetes que desarrollan una úlcera en el pie se amputa la extremidad.

40 Las úlceras diabéticas se desarrollan debido a una combinación de varios factores, incluidos neuropatía, mala circulación, irritación (p. ej., fricción o presión) y traumatismo. La afección puede complicarse si el paciente también sufre Enfermedad Arterial Periférica de las Extremidades Inferiores (EAPEI) u otras enfermedades vasculares, que disminuye la perfusión arterial en las extremidades inferiores, retrasa la cicatrización de la herida y aumenta el riesgo de infección. Los síntomas clínicos de las úlceras diabéticas se pueden dividir en estadios de acuerdo con diferentes sistemas de clasificación.

Sistema de clasificación de Wagner:

45 Grado 0- Piel con cicatrices de úlceras previas cicatrizadas, áreas de presión que en ocasiones se denominan lesión preulcerosa o la presencia de deformidad ósea que pone presión sobre un punto no protegido.

Grado I-A – La herida tiene una naturaleza superficial, con afección de la piel de grosor parcial o completo, pero no afecta al tendón, la cápsula ni el hueso.

50 Grado I-B – Como el anterior, la herida tiene una naturaleza superficial, con afección de la piel de grosor parcial o completo, pero no afecta al tendón, la cápsula ni el hueso; sin embargo, la herida está infectada. La definición de esta herida implica infección superficial sin afectación de estructuras subyacentes. Si la herida muestra signos de purulencia significativa o fluctuación, se requiere exploración adicional para exponer una clasificación de la infección de mayor grado.

Grade I-C – Como el anterior pero con compromiso vascular.

Grade 1-D –Como el anterior pero con isquemia. Dado que la isquemia es un tipo de compromiso vascular, la distinción entre estos dos grados suele ser difícil de establecer.

Grado 2-A –Penetración a través del tejido subcutáneo que expone el tendón o el ligamento, pero no el hueso.

5 Grado 2-B– Penetración a través de tejidos profundos que afecta al tendón o al ligamento e incluso a la cápsula articular, pero no al hueso.

Grade 2-C –Como el anterior 2B, pero con isquemia.

Grade 2-D –Como el anterior 2C, pero con infección.

Grade 3-A – Una herida que pasa al hueso, pero que no muestra signos de infección focal ni infección sistémica.

Grade 3-B –Una herida que pasa al hueso y está infectada.

10 Grade 3-C–Una herida que pasa al hueso, está infectada y está isquémica.

Grado 3-D–Una herida que pasa al hueso, caracterizada por infección activa, tejidos isquémicos y hueso expuesto.

Grado 4- Gangrena del antepié.

Grado 5- Gangrena de todo el pie.

15 Sistema de clasificación de la Universidad de Texas (UT (Jeffcoate WJ- y col., 1993 Diabet Med 10:676) es un sistema de clasificación de herida diabética que combina grado y estadio:

	0	I	II	III
A	Áreas de presión que en ocasiones se denominan lesión preulcerosa	Úlcera superficial que no afecta al tendón, la cápsula o el hueso	Úlcera profunda que afecta al tendón, la cápsula pero no al hueso	Úlcera profunda que afecta al hueso y a la articulación
B	Infección	Infección	Infección	Infección
C	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
D	Infección + isquemia	Infección + isquemia	Infección + isquemia	Infección + isquemia

El sistema de clasificación de la Universidad de Texas es más fácil de usar y muestra una mayor correlación con predicción de cicatrización de úlceras en comparación con el sistema de clasificación de Wagner (Samson-OO y col. (2001) Diabetes Care 24:84).

20 Las úlceras por presión (llagas por presión, llagas por permanencia en cama, llagas por escayola, llaga de decúbito, llagas de decúbito, úlceras de la tuberosidad isquial) son una lesión cutánea producida por una presión sostenida en una parte ósea del cuerpo (p, ej., cóccix, las nalgas, la parte posterior de una pierna o un brazo).

De acuerdo con el Panel Europeo Asesor de Úlceras de Presión, las úlceras de presión se pueden clasificar como:

25 Grado 1: Eritema de piel intacta que no palidece tras la presión. La decoloración de la piel, el calor, el edema, las induraciones o la dureza también se pueden usar como indicadores, particularmente en individuos con piel más oscura.

Grado 2: pérdida de piel de espesor parcial que afecta a la epidermis, la dermis o a ambas. La úlcera es superficial y se presenta clínicamente como una abrasión o ampolla.

30 Grado 3: Pérdida de piel de espesor completa que implica daños, o necrosis, en el tejido subcutáneo que pueden extenderse hasta la fascia subyacente, sin atravesarla.

Grado 4: destrucción extensa, necrosis tisular o daños en el músculo, hueso o las estructuras de soporte, con o sin pérdida de piel de espesor completo.

Los clínicos usan con frecuencia el sistema de clasificación de Wagner y el sistema de clasificación de la Universidad de Texas desarrollados para úlceras diabéticas para evaluar las úlceras de presión.

35 Normalmente, los pacientes con úlceras de presión son personas mayores, confinadas en cama o en silla (de ruedas) de forma permanente o durante un tiempo de tiempo prolongado debido a una lesión en la médula espinal,

5 cirugía u otro tratamiento que requiere estancias hospitalarias más prolongadas o sobrepeso. Aunque muchos factores contribuyen al desarrollo de úlceras de presión, la presión que contribuye a la isquemia es la vía común final. Las úlceras de presión pueden ser muy dolorosas, son a menudo difíciles y costosas de tratar. La primera etapa en el tratamiento de las úlceras de presión es aliviar el área afectada de la agresión que causa la afección (presión y, en última instancia, tensión mecánica). En segundo lugar está el tratamiento de la herida. Los vendajes de la herida varían con el estado de la herida. Las lesiones en los primeros estadios pueden no requerir ningún vendaje. Las úlceras en estadios posteriores se pueden tratar con un vendaje oclusivo con hidrocoloide (DuoDerm o similar), que mantiene un entorno húmedo para facilitar la reepitelización. Para úlceras más avanzadas se dispone de una gran variedad de opciones de tratamiento. Estos incluyen vendajes húmedos-secos, que incorporan una solución isotónica de cloruro sódico o solución de Dakins diluida (hipoclorito sódico), Silvadene, Sulfamylon, hidrogeles (tales como Carrington gel, Intrasil Gel, Granugel, Nugel), xerogeles (Sorbsan) y esponjas de cierre asistido por vacío (VAC).

10 Las úlceras de presión son un problema grave que afecta al 14 % de todos los clientes en atención aguda, el 23 % de los clientes de enfermería, el 25% de los clientes de hospitales de rehabilitación, el 19 % de los clientes de atención sanitaria domiciliaria y el 13 % de clientes de residencias con hospital (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., 1994). La prevalencia e incidencia de las úlceras de presión está aumentando de forma constante. Ello, a pesar del hecho de que se están tomando medidas para prevenir el desarrollo de úlceras de presión, incluidos la evitación de puntos de presión sobre la superficie corporal mediante el uso de cojines de aire y agua, colchones, cambios regulares de la posición del cuerpo y las extremidades y estimulación de la circulación en las zonas en riesgo. Los costes asociados con la atención de clientes con úlceras de presión están aumentando. Se ha estimado que el 3 % de los costes sanitarios en EE.UU. se debe a los diagnósticos relacionados con las úlceras de presión. Se han estimado que los costes totales de la atención para estas heridas son entre \$3 y 7 billones de dólares americanos.

25 La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) y la Enfermedad Arterial Periférica de las Extremidades Inferiores (EAPEI) recogen todas las enfermedades que se manifiestan mediante la obstrucción de arterias periféricas grandes, que son el resultado de procesos ateroscleróticos o inflamatorios que producen estrechamiento del lumen (estenosis) o por formación de trombos (normalmente asociados con enfermedad aterosclerótica subyacente). Cuando se producen estas afecciones, existe un incremento de la resistencia de los vasos que puede dar lugar a una reducción de la presión de perfusión distal y del flujo sanguíneo que conduce a isquemia (aguda o crónica). Los médicos evalúan a los pacientes por varios medios de pruebas vasculares no invasivas, tales como pletismografía, forma de onda, índices tobillo-braquial (prueba Doppler) y mediciones de la presión de oxígeno transcutánea (TCPO<sub>2</sub>). En base a las mediciones ABI, la prevalencia del EAPEI es de aproximadamente el 3 % en personas menores de 60 años en EE.UU. La prevalencia aumenta al 20 % en personas mayores de 70 años de edad.

35 Los síntomas de las enfermedades (EAP y EAPEI) observados en la exploración física incluyen dolor (claudicación) al caminar o en reposo, disminución o ausencia de pulsos distales; sople en una arteria muy estrecha; pérdida de pelo; engrosamiento de las uñas; piel brillante. Las complicaciones más frecuentes asociadas con la enfermedad son úlceras crónicas y gangrena, que pueden conducir a amputación de un dedo del pie o de una extremidad. De hecho, la mayoría de las úlceras de los pies y las piernas se deben a la insuficiencia vascular subyacente.

40 El tratamiento actual de las heridas crónicas aborda la causa de la afección (p. ej., isquemia o infección) por medio de tratamiento antibiótico, desbridación (p. ej., quirúrgica), irrigación, terapia de heridas por presión negativa (THPN), oxigenación, cicatrización de heridas húmedas, eliminación de la tensión mecánica y la adición de células o administración de factores de crecimiento u hormonas que estimulan la cicatrización de la herida.

45 El tratamiento de heridas crónicas es prolongado, difícil y costoso debido al tiempo de cuidados y es muy sensible al desarrollo de complicaciones que requieren hospitalización. En EE.UU., se ha estimado que 4 millones de pacientes son tratados anualmente por una herida crónica, una cifra que cabe esperar que aumente a más de 6 millones en 2005. Los costes asociados del tratamiento superan los 10 billones de dólares americanos. El número de heridas observadas en la UE es más de 3 millones al año, que cabe esperar que aumenten a más de 5 millones de heridas en 2005. La creciente prevalencia de las heridas crónicas es una consecuencia del envejecimiento de la población y de la creciente prevalencia de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como obesidad, diabetes de tipo 2 y aterosclerosis. Aparte de ser costosas de tratar y de estar asociadas con dolor y molestias intensas, las heridas crónicas también están relacionadas con una carga social debido a la tensión psicológica y al aislamiento social.

55 De acuerdo con esto, existe la necesidad de tratamientos rentables para las lesiones crónicas con compromiso vascular subyacente. Esto está avalado por una reciente revisión sistemática que ha concluido que no hay tratamientos que estimulen de forma eficaz la cicatrización de las úlceras arteriales en las piernas ((Nelson EA y Bradley MD, 2003). Además, las afecciones están asociadas con dolor intenso, molestias, tensión psicológica, y pueden conducir a aislamiento social por inmovilidad.

5 Durante décadas se ha sabido que al tratar a pacientes con tuberculosis con isoniazida, las lesiones cutáneas no isquémicas fortuitas cicatrizaron. Lo mismo fue cierto para los pacientes sin tuberculosis tratados con isoniazida (Potter y Taylor, 1969). Martyn y Campell (1963) publicaron un informe de casos que mostró los efectos estimulantes de la isoniazida sobre la cicatrización de diversas heridas crónicas no producidas por TB. No obstante, los autores concluyeron que el efecto de isoniazida es un fenómeno vascular con pocos efectos sobre el tejido isquémico.

### Sumario de la invención

10 La invención adjunta muestra que la isoniazida inesperadamente tiene una profunda estimulación sobre la cicatrización de heridas isquémicas. La presente invención proporciona nuevos tratamientos eficientes de las lesiones cutáneas, heridas crónicas, úlceras o infartos en un área tisular con compromiso de la vascularización en un campo en el que se necesitan dichas terapias rentables.

La invención se refiere al uso de isoniazida o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en lesiones cutáneas, heridas, úlceras e infartos en un área tisular con compromiso de la vascularización, en un animal tal como un sujeto humano.

15 El compuesto es, preferentemente, isoniazida, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, y las afecciones que se van a tratar se seleccionan, preferentemente, del grupo que consiste en úlceras de presión, úlceras diabéticas, úlceras arteriales y úlceras anastomósicas.

### Descripción de las figuras

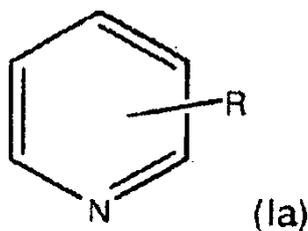
20 Fig. 1. Inserción de sonda Licox® mediante un catéter Venflon en el borde de una herida no isquémica fuera del colgajo.

Fig. 2. Evolución de la cicatrización de heridas no isquémicas (Fig. 2A) e isquémicas (2B). Valores medios.

### Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que lesiones cutáneas, heridas, úlceras e infartos en un área tisular con compromiso de la vascularización se pueden tratar mediante la administración de isoniazida.

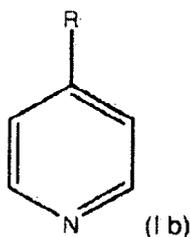
25 En el presente se divulga el uso de un(os) compuesto(s) seleccionados de isoniazida y análogos de isoniazida de fórmula Ia,



30 en la que R es -C(O)NHNH<sub>2</sub>, -C(O)NHNHalquiloC<sub>1-6</sub>, -C(O)NHN=alquenoC<sub>1-6</sub>, -C(O)NHNHalquenoC<sub>2-5</sub>, -C(O)NHalquiloC<sub>2-5</sub>, C(O)NHalquenoC<sub>2-6</sub>, C(O)NHNHC(O)alquiloC<sub>1-6</sub>, NHC(O)alquiloC<sub>1-6</sub>, -NHC(O)CalquenoC<sub>1-6</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHalquiloC<sub>1-6</sub>, -NHC(O)NHalquenoC<sub>2-6</sub> o -COOH, y en la que la fórmula I está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o más sustituyentes;

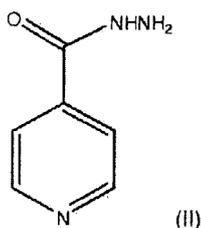
o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en lesiones cutáneas, heridas, úlceras e infartos en un área tisular con compromiso de la vascularización, en un animal tal como un sujeto humano.

35 El grupo R de fórmula Ia puede estar presente en la posición 2-, 3- o 4- del anillo de piridina. R está presente, preferentemente, en la posición 4 del anillo de piridina. La fórmula (Ib) muestra el compuesto, en el que R está presente en la posición 4 del anillo de piridina.



En un compuesto, R es  $-C(O)NHNH_2$ ,  $-C(O)NHNH$ alquilo $C_{1-6}$ ,  $-C(O)NH$ alquilo $C_{1-6}$ ,  $-C(O)NHNHC(O)$ alquilo $C_{1-6}$ , o  $-COOH$ , y en un compuesto preferido R es  $-C(O)NHNH_2$  o  $-COOH$ . En un compuesto más preferido R es  $-C(O)NHNH_2$ . En un compuesto todavía más preferido R es  $-C(O)NHNH_2$  y está en la posición 4 del anillo de piridina.

- 5 La isoniazida (piridina-4-carbohidrazida) es un agente bactericida activo contra organismos del género *Mycobacterium*, específicamente . tuberculosis, *M. bovis* y *M. kansasii*. Es un agente altamente específico, ineficaz contra otros microorganismos. La isoniazida es un medicamento de primera línea para la tuberculosis que se lleva usando años para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis (TB) en las que los organismos son susceptibles. Los pacientes tratados con isoniazida pueden mostrar reacciones adversas al fármaco, que incluyen
- 10 eritema, resultados anómalos en las pruebas de función hepática, hepatitis, neuropatía periférica, efectos leves sobre el sistema nervioso central (SNC). El metabolismo de la isoniazida es principalmente hepático. La isoniazida es acetilada por la N-acetil transferasa a N-acetilisoniazida; después se transforma biológicamente en ácido isonicotínico y monoacetilhidrazina, esta última asociada con hepatotoxicidad. En una realización preferida de la invención, el compuesto usado es isoniazida, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma. La
- 15 Fórmula (II) da la estructura de isoniazida.



La expresión "análogo de isoniazida" se refiere a cualquier compuesto con una estructura química relacionada con la isoniazida y bioactividades similares a la isoniazida.

- 20 La expresión "alquilo  $C_{1-6}$ " significa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado, que incluye, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, hexilo, y similares.

La expresión "=alqueno  $C_{1-6}$ " significa un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado, con un doble enlace en otra parte de la estructura, que incluye, entre otros, metilideno ( $=CH_2$ ), etilideno ( $=CHCH_3$ ), propilideno ( $=CHCH_2CH_3$ ), isopropilideno ( $=C(CH_2)_2$ ), butilideno ( $=CHCH_2CH_2CH_3$ ).

- 25 La expresión "alqueno  $C_{2-6}$ " significa un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado, con uno o más dobles enlaces de carbono, que incluyen, entre otros, etileno, propileno, isopropileno, butileno, pentileno, hexileno.

- Como se entiende bien en esta área técnica, un gran grado de sustitución no solo es tolerado sino que a menudo es aconsejable. Se prevé la sustitución en el anillo de piridina y en los grupos de alquilo  $C_{1-6}$ , si existen, de los análogos de isoniazida que se van a usar en la presente invención. El término "sustituyentes" se usa para diferenciar entre el
- 30 anillo de piridina o el grupo alquilo  $C_{1-6}$  de fórmula (Ia) y fórmula (I) y otras especies químicas que se pueden sustituir en el anillo de piridina o el grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Ejemplos no limitantes de sustituyentes adecuados pueden ser sustituyentes alquilo de hidrocarburos, tales como metilo, etilo, propilo, t-butilo y similares, y otros sustituyentes conocidos en la técnica, tales como hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halógeno, tal como flúor, yodo y cloro; ciano, nitro, amino, aminoalquilo, carboxilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aminoácidos comunes etc. Es bien conocido que estos sustituyentes pueden incluir una sustitución adicional, tal como, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, átomos de
- 35 halógeno, ciano, nitro, amino, carboxilo, aminoácidos comunes etc.

Puede haber uno o más sustituyentes en los análogos de isoniazida definidos por la fórmula (Ia), tal como, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes. Preferentemente, la fórmula (Ia) está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes.

El término "arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático mono o policíclico.

El término "heteroarilo" significa un radical cíclico aromático monovalente que tiene de uno a tres anillos, de cuatro a

ocho átomos por anillo, que incorporan uno o dos heteroátomos (escogidos de nitrógeno, oxígeno o azufre) dentro del anillo.

El término "cicloalquilo" significa un radical carbocíclico saturado monovalente que consiste en uno, dos o tres anillos, de tres a ocho carbonos por anillo.

- 5 La expresión "resto de aminoácido común" significa los  $\alpha$ -aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales, aminoácidos  $\beta$  y  $\gamma$  sustituidos y sus enantiómeros. Ejemplos no limitantes son alanina,  $\beta$ -alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, 3-hidroxi prolina, N-metilfenilalanina, N-metilisoleucina, norvalina, norleucina, ornitina, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoadípico, metionina sulfóxido, metionina sulfota, fenilglicina o metiltirosina etc.

- 10 Cuando el compuesto que se va a usar en la presente invención contiene átomos de carbono asimétricos, el compuesto o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden existir como estereoisómeros sencillos, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Cuando un compuesto contiene un grupo alqueno, alquenoileno o alquilideno, los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E) son posibles, y en el que el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, se puede producir isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Se deduce que un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo. Se pretende que todos estos estereoisómeros, racematos, isómeros geométricos, formas tautoméricas y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la presente invención.

- 15 Las expresiones "composición farmacéutica", "fármaco", "medicamento" o "agente" se refieren a cualquier material químico o biológico, compuesto o composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un paciente. Algunos fármacos se venden en una forma inactiva que se convierte in vivo en un metabolito con actividad farmacéutica. Para los fines de la presente invención, las expresiones "composición farmacéutica" y "medicamento" abarcan el fármaco inactivo y el metabolito activo.

- 20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia o composición debe ser compatible con los otros ingredientes de una formulación y no dañinos para el paciente.

25 Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" incluyen tratamiento tanto preventivo (p. ej., profiláctico), como paliativo y curativo, junto con un tratamiento para reducir los síntomas.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "sal" incluye, entre otros, cualquier posible sal de adición de base o ácido de isoniazida. Las sales de adición de ácido se forman a partir de compuestos básicos, mientras que las sales de adición de bases se forman a partir de compuestos ácidos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que se va a usar en la presente invención se puede preparar fácilmente mezclando las soluciones del compuesto y el ácido o base deseado, según sea adecuado. La sal puede precipitar en una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada. Las formas de ácido libre o las formas de base libre de los compuestos difieren de sus respectivas formas de sal algo en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad, estructura del cristal, higroscopicidad y similares, pero, de otro modo, las sales son equivalentes a su respectivo ácido libre o base libre para los fines de la presente invención. Ejemplos no limitantes de contraiones para las sales de adición de bases son un catión metálico, tal como un catión de metal alcalino o alcalino-térreo, o una amina, especialmente una amina orgánica. Ejemplos de cationes metálicos adecuados incluyen el catión sodio (Na+), el catión potasio (K+), el catión magnesio (Mg<sup>2+</sup>), el catión calcio (Ca<sup>2+</sup>) y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciltilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína (véase, por ejemplo, Berge S.M. y col., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharma Sci, 1977; 66:1). Sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, D- y L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naptilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, palmoato, fosfato, hidrógeno fosfato, dihidrógenofosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, D- y L-tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos en cantidades mínimas. Las formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y entran dentro del alcance de la presente invención.

- 55 Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa una sustancia que se transforma *in vivo*

para dar una sustancia de la presente invención. La transformación se puede producir mediante varios mecanismos, tales como mediante hidrólisis en sangre. Por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo que incluye, entre otros, grupos tales como, por ejemplo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcanoiloximetilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), carbamoil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), N,N-di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)carbamoil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>). El profármaco puede además comprender, por ejemplo, una amida formada por la sustitución del átomo de hidrógeno de un grupo ácido con un resto aminoácido común, ejemplos no limitantes de aminoácidos comunes se mencionan en el presente documento anteriormente.

La presente invención se refiere al tratamiento de lesiones, heridas y úlceras, tales como, por ejemplo, lesiones crónicas, lesiones crónicas de la mucosa o cutáneas, heridas, úlceras o infartos con un compromiso subyacente de la vascularización. Las lesiones crónicas con compromiso vascular subyacente de acuerdo con la presente invención incluyen lesiones cutáneas, tales como heridas, úlceras, en particular úlceras de presión, úlceras diabéticas, úlceras arteriales y lesiones crónicas de la mucosa, tales como úlcera anastomósica. Más concretamente, la invención se refiere al tratamiento de la úlcera diabética, úlceras de presión y úlceras arteriales. Preferentemente, la invención se refiere al tratamiento de un sujeto humano.

En una realización específica de la presente invención, la afección se selecciona del grupo que consiste en úlceras de presión, úlceras diabéticas, úlceras arteriales y úlceras anastomósicas.

La Agencia para la Política e Investigación de la Atención Sanitaria (AHCPR) describe una escala adecuada para evaluar las úlceras de presión en; Clinical Practice Guideline N.º 3, Pressure ulcers in adults: prediction and prevention; mayo 1992. La escala se divide en cuatro estadios como se describen más adelante.

Estadio I: Eritema de piel intacta que no desaparece con la presión, es la lesión principal de la ulceración de la piel. La decoloración de la piel, el calor, el edema, la induración o la dureza también pueden ser indicadores en individuos con piel más oscura.

Estadio II: Pérdida parcial del espesor de la piel que afecta a la epidermis, la dermis o a ambas. La úlcera es superficial y se presenta clínicamente como una abrasión, ampolla o cráter poco profundo.

Estadio III: Pérdida de espesor total de la piel que implica daños, o necrosis, en el tejido subcutáneo que pueden extenderse hasta la fascia subyacente, sin atravesarla. La úlcera se presenta clínicamente como un cráter profundo sin minar o minando el tejido adyacente.

Estadio IV: Pérdida total de espesor con destrucción extensa, necrosis tisular o daños en el músculo, hueso o las estructuras de soporte, (p. ej., tendón o cápsula articular).

Socavamiento y tractos sinusales también se pueden asociar con las úlceras por presión en estadio IV.

El *Panel Nacional Asesor de la Úlcera por Presión (NPUAP)* ha facilitado guías para la práctica clínica para la asistencia de las úlceras por presión con el siguiente sistema de estadificación.

Estadio 1: Eritema de piel intacta que no palidece tras la presión.

Estadio 2: Pérdida de espesor superficial o parcial de la piel

La úlcera afecta a la epidermis o la dermis

Abrasión de la piel

Ampolla

Estadio 3: Pérdida total de espesor de la piel con daño subcutáneo

La úlcera se extiende a la fascia subyacente

Se presenta como un cráter profundo

Estadio 4: Pérdida total de espesor de la piel con destrucción extensa

Necrosis tisular

Daños en los músculos, huesos, tendón o cápsula articular

La expresión “compromiso de la vascularización” se refiere a una afección en la que el suministro de sangre está reducido, como en las úlceras de Grado I-C de acuerdo con el sistema de clasificación de úlceras de Wagner.

5 El término “isquemia” o “isquémico” se refiere a una restricción en el suministro de sangre con la resultante disfunción o daño tisular. En una realización preferida de la invención, el área tisular con compromiso de la vascularización es isquémica. Tras sospecha de úlceras isquémicas de la pierna, la prueba de primera línea es la prueba Doppler vascular no invasiva, que se usa para detectar pruebas de enfermedad vascular periférica. El índice tobillo-brazo (ABI), obtenido usando la prueba Doppler, es una medida de la disminución de la presión arterial en las arterias que irrigan las piernas y, como tal, se usa para detectar pruebas de enfermedad vascular periférica asociada con úlceras arteriales en concreto. El ABI se calcula dividiendo la presión arterial sistólica en el tobillo por la mayor de dos presiones arteriales sistólicas en los brazos. Un índice tobillo-brazo (ABI) de menos de 0,95 es un fuerte signo predictivo del compromiso de la perfusión de la extremidad inferior; un ABI entre 0,6 y 0,8 es el límite de isquemia que sugiere que el paciente está en riesgo de desarrollar una herida no cicatrizante o de cicatrización lenta, menos de 0,5 indicativo de isquemia grave; un Abi menor de 0,2 está asociada con gangrena. Otras medidas como una presión del dedo del pie (TP) inferior a 30 mmHg es un indicador de EAPEI y una medida de presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) inferior a 40 mmHg está asociada con alteración de la cicatrización de la herida. Usando la prueba Doppler en pacientes que sufren diabetes puede tener como resultado un falso negativo debido a un vaso sanguíneo poco compresible, lo que da lugar a una presión del tobillo falsamente elevada. En una realización preferida de la invención, la presión en el dedo del pie (TP) es inferior a 40 mmHg.

20 La gangrena es necrosis y posterior descomposición de tejidos corporales causada por infección o trombosis o ausente de irrigación sanguínea. Normalmente es el resultado de una irrigación de sangre críticamente insuficiente en ocasiones causada por lesión y la posterior contaminación con bacterias. Esta afección se produce con mayor frecuencia en las extremidades. La gangrena producida por una infección bacteriana grave se denomina gangrena húmeda. La gangrena causada por falta de circulación en un área dañada o enferma se denomina gangrena seca.  
25 En una realización preferida de la invención, la afección no es gangrena.

Crónica: Las lesiones, heridas, úlceras e infartos se consideran “crónicas” si la cicatrización no se ha completado en un periodo de 8 semanas o si las heridas no se han contraído el al menos un 10 % de su tamaño en un periodo de 8 semanas, y si la cicatrización de la herida no es sostenida. Por tanto, crónico refleja una afección en la que la cicatrización normal de la lesión está interrumpida o está gravemente alternada. En una realización preferida de la invención, la afección es crónica.  
30

Úlcera por presión: Cualquier lesión causada por una presión no aliviada, que tiene como resultado daños en el tejido subyacente. Normalmente, las úlceras por presión se producen sobre prominencias óseas y se clasifican o gradúan para clasificar el grado de daño tisular observado. Los individuos confinados en cama o en silla o aquéllos con alteración de la capacidad para recolocarse se evaluarán según factores adicionales que incrementan el riesgo de desarrollar úlceras por presión. Los médicos clínicos evalúan y gradúan las úlceras por presión usando diferentes sistemas de estadificación. De acuerdo con las Guías para la práctica Clínica nº 3 de la AHCPR, las úlceras por presión se pueden describir del siguiente modo: Estadio I, las úlceras por presión se definen como eritema de piel intacta que no palidece a la presión, lesión principal de la ulceración de la piel (hiperemia reactiva no debe confundirse con las úlceras por presión del Estadio I). El Estadio II se define como pérdida parcial de espesor de la piel que afecta a la epidermis y/o la dermis; Estadio III como pérdida total de espesor de la piel que implica daños, o necrosis en el tejido subcutáneo que pueden extenderse hasta la fascia subyacente, sin atravesarla; y el Estadio IV como pérdida total de espesor de la piel con destrucción extensa, necrosis tisular o daños en el músculo, hueso o las estructuras de soporte. Otros sistemas de clasificación a menudo usados para clasificar las úlceras por presión incluyen el sistema de clasificación de Wagner y el sistema de clasificación de la Universidad de Texas descrito en el presente documento.  
45

Úlceras diabéticas: Se refiere a úlceras que se producen en seres humanos con diabetes mellitus y se deben a la combinación del bloqueo arterial (esclerosos de arterias menores y mayores) y daños neurales. Las úlceras diabéticas se asocian con la diabetes mellitus. Aunque las úlceras diabéticas se pueden producir en otras partes del cuerpo, son más frecuentes en el pie. Los daños neurales o la neuropatía sensorial reducen la conciencia de presión, calor o lesión. El roce y la presión en el pie no se notan y producen daños en la piel y la posterior ulceración “neuropática”. Los signos de neuropatía periférica incluyen pérdida de sensación de vibración y posición, pérdida de los reflejos profundos del tendón (especialmente pérdida del reflejo del tobillo), ulceración trófica, caída del pie, atrofia muscular y exceso de formación callosa, especialmente puntos de presión excesiva, como el talón. La prueba con monofilamento de nylon ayuda a diagnosticar la presencia de neuropatía sensorial. Un monofilamento de nylon de 10 gauge se presiona contra cada sitio específico del pie lo bastante para doblar el alambre. Si el paciente no siente el alambre en 4 o más de estos 10 puntos, la prueba es positiva para neuropatía. Los filamentos de uso general se pueden obtener del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) o el clínico puede usar los filamentos profesionales de Semmes-Weinstein. Los médicos clínicos evalúan y clasifican las úlceras  
50  
55

usando diferentes sistemas de clasificación, tales como el sistema de clasificación de Wagner de la Universidad de Texas descrito en el presente documento.

Úlcera arterial: Úlceras arteriales de la pierna se refieren a úlceras producidas por una mala irrigación de sangre en las piernas y con mayor frecuencia se debe a aterosclerosis. Una realización de la presente invención se refiere al tratamiento de las úlceras arteriales. En particular, las úlceras arteriales en los sujetos con un índice tobillo-brazo inferior a 0,95, preferentemente de 0,95 a 0,2, preferentemente de 0,8 a 0,6, preferentemente de 0,8 a 0,2, preferentemente de 0,6 a 0,2, preferentemente de 0,5 a 0,2, obtenido usando la prueba Doppler.

Los términos "anastomosis" o "anastomósico" quiere decir una conexión quirúrgica entre 2 estructuras. Normalmente significa una conexión que se crea entre estructuras tubulares, tales como vasos sanguíneos o asas del intestino. Por ejemplo, cuando un segmento de intestino se extirpa quirúrgicamente, los 2 extremos restantes se cosen o grapen (anastomosan) y el procedimiento se denomina anastomosis intestinal. Una realización de la invención se refiere al tratamiento de lesiones en la mucosa, en particular úlceras producidas por anastomosis gastrointestinal descrita en el presente documento. En una realización preferida, la afección es/son una(s) úlcera(s) anastomósica(s) en el tracto gastrointestinal. La anastomosis puede alterar la irrigación sanguínea en el tejido y producir isquemia intestinal, infarto y ulceración del tejido. La isquemia intestinal se puede medir como se describe en Sheridan G, Lowndes RH, Young HL. Intraoperative tissue oximetry in the human gastrointestinal tract. Am J Surg 1990; 159: 314-19.

En una realización preferida de la invención, la afección es crónica y/o isquémica. En otra realización preferida, la afección no está infectada o el sujeto no está infectado con *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* o *Mycobacterium kansasii*. En otra realización preferida más de la invención, la afección no es gangrena.

En una realización, la presente invención se refiere al tratamiento de las úlceras diabéticas. En particular, la invención se refiere al tratamiento de una(s) úlcera(s) diabética(s) seleccionada(s) de al menos un grupo de úlceras clasificadas de acuerdo con el sistema de clasificación de Wagner como úlceras de Grado 1-C, 1-D, 2-C, 2-D, 3-C y 3-D. Usando la clasificación del Texas Health Science Center San Antonio, las úlceras sujetas a tratamiento de acuerdo con la invención incluyen el grupo de úlceras de grado 0-A, I-A, II-A, III-A y el grupo de 0-B, I-B, II-B, III-B y el grupo de Grado 0-C, I-C, II-C, III-C y el grupo de grado 0-D, 1-D, II-D, III-D. En otra realización preferida, la tensión de oxígeno en el área de la afección es de 50 mmHg o inferior, tal como 40 mmHg o inferior o 30 mmHg o inferior.

En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de las úlceras por presión. En particular, la invención se refiere al tratamiento de una(s) úlcera(s) por presión seleccionada(s) de al menos un grupo de úlceras clasificadas de acuerdo con el sistema de clasificación de Wagner como úlceras de Grado 1-C, 1-D, 2-C, 2-D, 3-C y 3-D. Usando la clasificación del Texas Health Science Center San Antonio, las úlceras sujetas a tratamiento de acuerdo con la invención incluyen el grupo de úlceras de grado 0-B, I-B, II-B, III-B, y el grupo de grado 0-C, I-C, II-C, III-C, y el grupo de grado 0-D, I-D, II-D, III-D. En otra realización preferida más, la tensión de oxígeno en el área de la afección es 50 mmHg o inferior, tal como 40 mmHg o inferior o 30 mmHg o inferior.

En una realización de la invención, la afección se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de Wagner de heridas como de Grado 1-C, 1-D, 2-C, 2-D, 3-C o 3-0. En otra realización, la afección se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de la Universidad de Texas como de Grado 0-A, I-A, II-A y III-A. En otra realización, la afección se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de la Universidad de Texas como de Grado 0-B, I-B, II-B y III-B. En una realización preferida, la afección se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de la Universidad de Texas como de Grado 0-C, I-C, II-C y III-C. En otra realización preferida, la afección se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de la Universidad de Texas como de Grado 0-D, I-D, II-D y III-D. En una realización preferida de la invención, la tensión de oxígeno en el área tisular es de 50 mmHg o inferior, tal como de 40 mmHg o inferior, o 30 mmHg o inferior.

En una realización preferida de la invención, la afección no se debe a una infección, tal como, por ejemplo, no se debe a un organismo del género *Mycobacterium*, específicamente *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. kansasii*. Especialmente, en una realización preferida de la invención, la afección no se debe a una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. No obstante, como es evidente a partir de los diversos sistemas de clasificación mencionados en el presente documento, una herida o úlcera, tal como, por ejemplo, una herida o úlcera crónica, puede, durante un proceso de cicatrización prolongado, o incluso interrumpido, ser infectada después por varios microorganismos. En algunos casos, puede ser necesario complementar el tratamiento de acuerdo con la invención con una sustancia activa adicional, tal como, por ejemplo, un agente bactericida, para tratar una posible infección junto con el tratamiento de la herida, la úlcera, la lesión o el infarto con compromiso de la vascularización.

#### Aspectos adicionales de la invención

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de isoniazida en la preparación de una composición farmacéutica para tratar (o prevenir) afecciones descritas en el presente documento.

En este aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de isoniazida en la preparación de una composición farmacéutica para tratar (o prevenir) una afección seleccionada del grupo que consiste en lesiones cutáneas, heridas úlceras e infartos en un área de tejido con compromiso de la vascularización.

5 Heteroarilo significa un radical cíclico aromático monovalente que tiene de uno a tres anillos, de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o dos heteroátomos (seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre) dentro del anillo que opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

Restos de un compuesto concreto cubren grupo(s) o parte(s) de dicho compuesto concreto

Alquilo inferior sustituido significa un alquilo inferior que tiene de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, amido, carboxilo, acilo, halógeno, ciano, nitro y tiol.

15 Otras realizaciones descritas en el presente documento se aplican *mutatis mutandis* a este aspecto adicional de la presente invención.

#### Uso en tratamiento

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de isoniazida en el tratamiento de una afección seleccionada de heridas, úlceras o infartos en un área tisular con compromiso de la vascularización en un animal, tal como un sujeto humano, dicho uso comprende administrar a dicho sujeto humano una dosis eficaz de isoniazida

20 o una dosis eficaz de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización preferida del uso de acuerdo con la invención, la afección se selecciona de heridas, úlceras o infartos en un área tisular con compromiso de la vascularización en un sujeto humano.

25 En una realización preferida, la afección se selecciona del grupo que consiste en úlceras de presión, úlceras diabéticas, úlceras arteriales y úlceras anastomósicas. En una realización más preferida del procedimiento, el área tisular con compromiso de la vascularización es isquémica. En otra realización, la afección es crónica. No obstante, las realizaciones descritas en el presente documento anteriormente para el primer aspecto de la invención también se aplican a este aspecto de la invención.

30 En el uso de acuerdo con la invención, isoniazida se puede administrar por vía tópica a una dosis diaria de al menos 0,01 mg/cm<sup>2</sup> del área de herida, tal como de 0,1 mg/cm<sup>2</sup> a 100 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 100 mg/cm<sup>2</sup>, preferentemente de de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 50 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 30 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 20 mg/cm<sup>2</sup>, más preferido de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 10 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo de 1 mg/cm<sup>2</sup> a 7 mg/cm<sup>2</sup>, de 1 mg/cm<sup>2</sup> a 5 mg/cm<sup>2</sup>, en particular de 2 mg/cm<sup>2</sup> a 4 mg/cm<sup>2</sup>, más preferido de 3 mg/cm<sup>2</sup> del área de herida. Por ejemplo, este es el caso cuando los compuestos se administran por vía tópica. En una realización de la invención, la isoniazida se administra por vía tópica a una dosis diaria en un intervalo de aproximadamente 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mg/cm<sup>2</sup> del área de la herida, tal como de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 50 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 30 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 20 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 10 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 5 mg/cm<sup>2</sup>, y de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 2 mg/cm<sup>2</sup>.

40 En una realización preferida del uso de acuerdo con la invención, la dosis diaria de isoniazida está en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, tal como de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 7 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg y de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal. Esto es especialmente relevante en relación con la administración oral.

45 En una realización, del uso de acuerdo con la invención se administra una sustancia activa adicional. Preferentemente, esta sustancia activa adicional es uno o más agentes antibacterianos.

Las características mencionadas anteriormente para el uso de un compuesto, o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica se aplican *mutatis mutandis* para el uso en el tratamiento de acuerdo con la presente invención.

#### Composiciones farmacéuticas

50 Para usar en la presente invención, los compuestos se pueden administrar solos, pero en general se administran en mezcla con excipientes farmacéuticos, diluyentes o vehículos adecuados seleccionados con respecto a la vía de

administración prevista y a la práctica farmacéutica estándar. De acuerdo con esto, una composición farmacéutica puede además comprender uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular de cualquier modo adecuado de acuerdo con la vía de administración. La vía de administración se puede seleccionar del grupo, pero sin quedar restringida a ellas, de administración oral, tópica, transdérmica, rectal, nasal, pulmonar, no obstante a menudo se prefiere que el compuesto se administre por vía oral o tópica. En una realización de la invención, la composición farmacéutica se formula para administración sistémica o local, tal como, por ejemplo, administración oral, tópica, transdérmica, rectal, nasal, pulmonar o parenteral. En una realización preferida, la composición farmacéutica se formula para administración oral.

- 5 En el tratamiento de algunas afecciones se prefieren otras vías que no son la administración sistémica del compuesto. Los compuestos sistémicos pueden no liberarse en un tejido isquémico debido a la mala circulación, o la administración sistémica se puede asociar con efectos secundarios adversos (de muchos sistemas) del compuesto, que están ausentes o reducidos usando otras vías de administración, tal como, entre otros, administración tópica. De acuerdo con esto, cuando se aplica la administración no sistémica, tal como, por ejemplo, administración tópica, la dosis diaria puede ser superior debido a una posible reducción de los efectos secundarios sistémicos.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención y al menos un aditivo farmacéutico aceptable. Los aditivos farmacéuticos aceptables puede ser cualquier aditivo farmacéutico aceptable convencionalmente usado, que se seleccionará de acuerdo con la formulación específica, la vía de administración prevista etc. Por ejemplo, los aditivos farmacéuticos aceptables pueden ser cualquiera de los aditivos mencionados en Nema y col., 1997. Además, el aditivo farmacéutico aceptable puede ser cualquier aditivo aceptado de la "lista de ingredientes inactivos" de la FDA, que, por ejemplo, está disponible en la dirección de Internet <http://www.fda.gov/cder/drug/iq/default.htm>.

En una realización de la presente invención, se formula una composición para aplicación tópica sobre un área de superficie corporal local, superficial y restringida, que comprende al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto terapéutico de acuerdo con la invención. Una realización de la presente invención se refiere al uso de los compuestos formulados para aplicación tópica. La composición farmacéutica puede tomar cualquier forma o impregnarse en vendajes para herida conocidos en la técnica de cicatrización de heridas, tales como, pero no necesariamente restringidos a, una crema, pomada, gel, solución, loción, linimento, emulsión viscosa, polvo, pasta, perlas, un vendaje pelicular tal como una película de poliuretano (Tegaderm), un vendaje de espuma tal como vendaje de espuma de polietano o poliuretano (tal como los productos de espuma hidrófila altamente absorbente Alleevyn y Alleevyn Adhesive, un vendaje de tipo isla Tielle y Lyfoam), un vendaje con hidrocoloide (p. ej., Comfeel), un hidrogel (tal como gel de Carrington, Intrasite Gel, Granugel, Nu-gel), alginato (tal como Sorbsan, Tegagen, Kaltostat u otro vendaje de polisacárido formador de gel tal como Aquacel), gasa, gasa de parafina, gasa con solución salina hipertónica, gasa con solución salina húmeda-seca, gasa con solución salina con humedad continua, vendajes de expansión (p. ej., vendaje para heridas Dermalorb spiral, Cutinova), o nanotec de plata (p. ej., Aquacel Ag), o vendajes de acuerdo con el documento US 6.355.858. La selección de vendajes depende de la afección específica, el grado, la descripción, las características y el perfil bacteriano.

En una realización, la composición comprendida dentro de una escayola, escayola oclusiva, parche, vendaje o parche transdérmico. En una realización de la presente invención, la formulación de dicha composición farmacéutica se selecciona del grupo de crema, pomada, gel, solución, loción, linimento, emulsión viscosa, polvo, pasta, perlas, vendaje pelicular, espuma, alginato, vendaje con hidrocoloide e hidrogel. En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica es una crema, pomada, gel, solución, loción, linimento, emulsión viscosa, polvo, pasta, vendaje pelicular, espuma, vendaje con hidrocoloide e hidrogel. En otra realización, la composición farmacéutica se formula e integra en un dispositivo seleccionado del grupo de escayola, escayola oclusiva, parche, vendaje, gasa de parche transdérmico, gasa de parafina, gasa de solución salina hipertónica, gasa de solución salina húmeda-seca, gasa de solución salina con humedad constante, vendajes de expansión, nanotec de plata o vendajes de acuerdo con el documento US 6.355.858. En una realización preferida, la composición farmacéutica está integrada en un dispositivo seleccionado del grupo de escayola, escayola oclusiva, parche, vendaje, gasa de parche transdérmico, gasa de parafina, gasa de solución salina hipertónica, gasa de solución salina húmeda-seca, gasa de solución salina con humedad constante y vendajes de expansión.

En una realización, una composición administrable por vía tópica de los compuestos de la presente invención está en forma de un hidrogel. Los polímeros para usar en las composiciones de la presente invención incluyen, entre otros, los hidrogeles siguientes: derivados de celulosa tal como carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gomas naturales, y similares, copolímeros de bloque de polietileno-polioxipropilendiol, ácidos poliacrílicos, poli(óxido de etileno), poli(etilenglicol), alcohol polivinílico, poli(vinilpirrolidona), ácido poliacrílico, poli(hidroxietilmetacrilato) y chitosano y mezclas de los mismos.

Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy

1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pa. Las composiciones pueden aparecer de formas convencionales, por ejemplo cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

5 Por ejemplo, los compuestos para usar de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos, cápsulas (incluidas las cápsulas de gel blando), óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, doble, controlada o pulsátil. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en formas de dosificación de dispersión rápida o de disolución rápida. En una realización de la invención, la composición farmacéutica es un comprimido, cápsula, óvulo, elixir, solución o suspensión.

10 Los comprimidos pueden contener excipientes, tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), disgregantes tales como glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPCM), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular.

20 Las formas de dosificación de liberación modificada y de liberación pulsátil pueden contener excipientes, tales como los detallados para las formas de dosificación de liberación inmediata junto con excipientes adicionales que actúan como modificadores de la tasa de liberación, estando éstos recubiertos y/o incluidos en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores de la tasa de liberación incluyen, pero no se limitan exclusivamente a, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa, óxido de polietileno, goma xantana, carbómero, copolímero de metacrilato amónico, aceite de ricino hidrogenado, cera de carnauba, cera de parafina, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico y mezclas de los mismos. Las formas de liberación modificada y de liberación pulsátil pueden contener uno o una combinación de excipientes modificadores de la tasa de liberación. Los excipientes modificadores de la tasa de liberación pueden estar presentes dentro de la forma de dosificación, es decir dentro de la matriz, y/o sobre la forma de dosificación, es decir sobre la superficie o recubrimiento. Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápida (FDDF) pueden contener los ingredientes siguientes: aspartamo, acesulfamo potásico, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido diascórbico, acritalo de etilo, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, metacrilato de metilo, aroma de menta, polietilenglicol, sílice ahumado, dióxido de silicio, glicolato de almidón sódico, fumarato de estearil sódico, sorbitol, xilitol. Los términos dispersión o disolución, como se usan en el presente documento para describir los FDDF, dependen de la solubilidad de la sustancia farmacológica usada, es decir cuando la sustancia farmacológica es insoluble se puede preparar una forma de dosificación de dispersión rápida y cuando la sustancia farmacológica es soluble se puede preparar una forma de dosificación de disolución rápida.

40 Para suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de la invención o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina y combinaciones de los mismos.

Los compuestos para usar de acuerdo con la invención también se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intramuscular o subcutánea, o se pueden administrar mediante técnicas de infusión. Para dicha administración parenteral, los medicamentos pueden usarse mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas se tamponarán adecuadamente (preferentemente hasta un pH de 3 a 9), en caso necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se consigue fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica.

50 Las sustancias para usar de acuerdo con la invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, y se liberan de forma conveniente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de atomizador en aerosol de un contenedor presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula la cual administra una cantidad medida. El envase presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión de la sustancia activa, usando, por

ejemplo, una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede contener, adicionalmente, un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitano. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (fabricados de, por ejemplo, gelatina), para usar en un inhalador o insuflador de modo que contengan una mezcla en polvo de sustancia para usar de acuerdo con la invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. Las sustancias para usar de acuerdo con la invención también se pueden formular para liberar mediante un atomizador. Las formulaciones para dispositivos atomizadores pueden contener los ingredientes siguientes como solubilizantes, emulsionantes o agentes de suspensión: agua, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles de bajo peso molecular, cloruro sódico, fluorocarbonos, éteres de polietilenglicol, trioleato de sorbitano, ácido oleico.

Como alternativa, los compuestos para usar de acuerdo con la invención se pueden administrar mediante vía rectal o tópica. Esto puede ser en forma de un supositorio, o mediante aplicación tópica en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada, polvo para espolvorear o parche cutáneo. Para la aplicación tópica a la piel, las sustancias pueden formularse con una pomada adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera de emulsión y agua. Como alternativa, las sustancias pueden formularse con una loción o crema adecuada, suspendidas o disueltas en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ésteres cetílicos, cera, alcohol estearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencilico y agua.

Los compuestos para usar de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas farmacológicas. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, el índice de disolución, la biodisponibilidad y/o la propiedad de estabilidad de una molécula farmacológica. En general, los complejos fármaco-ciclodextrina son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Como alternativa a la formación de complejos directos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, p. ej., como un transportador, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma son las usadas con más frecuencia y ejemplos adecuados se describen en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A98/55148.

#### Dosificación

El(los) compuesto(s) de acuerdo con la invención se administra(n) a un sujeto que lo necesite. El término "sujeto" incluye organismos vivos, tales como animales, por ejemplo seres humanos, monos, vacas, ovejas, caballos, cerdos, vacas, cabras, perros, gatos, ratones, ratas y especies transgénicas de los mismos. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

El(los) compuesto(s) de acuerdo con la invención se pueden administrar de un modo adecuado de acuerdo con la formulación de los mismos, a dosis y durante periodos de tiempo eficaces para tratar la afección en el sujeto.

Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico necesaria para alcanzar un efecto terapéutico puede variar de acuerdo con factores tales como la edad, el sexo y el peso del sujeto, y la capacidad del compuesto terapéutico para tratar los agentes extraños en el sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas a diario o la dosis puede reducirse proporcionalmente tal como indican las exigencias de la situación terapéutica.

En el contexto de la presente invención, la expresión "dosis diaria" quiere decir que describe la dosis diaria requerida para, por ejemplo, un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 a 70 kg. El experto será capaz de determinar fácilmente los niveles de dosis requeridos para un sujeto cuyo peso se sale del intervalo medio, tal como niños y ancianos. La dosis diaria puede administrarse opcionalmente como una dosis única o dividirse en dos o más dosis, tales como, por ejemplo dos, tres o cuatro, para administración a diferentes tiempos durante el día. En todos los casos, el médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para un paciente concreto y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente concreto. Las siguientes dosis son, por supuesto, solo ejemplos del caso medio y puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosis superiores o inferiores y éstos se encuentran dentro del alcance de la invención.

En una realización de la invención, la dosis diaria del compuesto es de al menos 0,01 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, de 0,5 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de 0,5 mg/kg a 50 mg/kg, de 0,5 mg/kg a 30 mg/kg, por ejemplo, de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg, más preferido de 0,5 mg/kg a 10 mg/kg, por ejemplo de 1 mg/kg a 7 mg/kg, de 1 mg/kg a 5 mg/kg, en particular de 2 mg/kg a 4 mg/kg, lo más preferido de 3 mg/kg de peso corporal. En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica se administra a una dosis diaria en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, tal como de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 7 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 2

mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg y de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal. Estas dosis son relevantes para cualquier forma de administración; no obstante, son especialmente relevantes para administración sistémica, tal como, por ejemplo administración oral.

5 En otra realización de la invención, en relación con la aplicación tópica de los compuestos divulgados del presente documento, la dosis diaria del compuesto es de al menos 0,01 mg/cm<sup>2</sup> del área de la herida, tal como de 0,1 mg/cm<sup>2</sup> a 100 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 100 mg/cm<sup>2</sup>, preferentemente de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 50 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 30 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 20 mg/cm<sup>2</sup>, más preferido de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> a 10 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo de 1 mg/cm<sup>2</sup> a 7 mg/cm<sup>2</sup>, de 1 mg/cm<sup>2</sup> a 5 mg/cm<sup>2</sup>, en particular de 2 mg/cm<sup>2</sup> a 4 mg/cm<sup>2</sup>, lo más preferido de 3 mg/cm<sup>2</sup> del área de la herida. En otra realización de la invención, la isoniazida o el análogo de isoniazida de fórmula (Ia) se  
10 administra por vía tópica a una dosis diaria en un intervalo de aproximadamente 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mg/cm<sup>2</sup> del área de la herida, tal como de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 50 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 30 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 20 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 10 mg/cm<sup>2</sup>, de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 5 mg/cm<sup>2</sup>, y de 0,01 mg/cm<sup>2</sup> a 2 mg/cm<sup>2</sup>.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos en combinación con al menos otro compuesto y/o al menos otro tratamiento. De acuerdo con esto, los compuestos se pueden administrar de forma simultánea, bien  
15 como formulaciones separadas o combinados en una forma de dosificación unitaria, o administrarse de forma secuencial. El medicamento de combinación se puede formular mediante co-formulación del compuesto de acuerdo con la invención con otro agente terapéutico para administración simultánea. En otra realización, el medicamento de combinación se formula como dos medicamentos separados para administración simultánea o secuencial. En otra  
20 realización preferida, dicha composición comprende al menos un segundo ingrediente activo, como se ha descrito en el presente documento anteriormente. Dicho segundo ingrediente activo puede ser cualquier segundo ingrediente activo tal como se ha divulgado en el presente documento. Dicho segundo ingrediente activo puede ser un antibiótico para el tratamiento de afecciones que implican infección bacteriana. Otra realización de la invención se refiere al uso de dicha composición.

25 En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende además una o más sustancias activas adicionales. Dichas sustancias activas adicionales pueden incluir, entre otras, agentes terapéuticos antibacterianos, agentes terapéuticos antifúngicos, agentes terapéuticos antimicrobianos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y combinaciones de los mismos (p. ej., un agente terapéutico antibacteriano y un agente terapéutico antifúngico).

30 En una realización más preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes antibacterianos. Ejemplos no limitantes de agentes antibacterianos son beta-lactámicos, tales como penicilinas (p. ej., penicilina G, oxacilina, ampicilina, nafcilina, ticarcilina y amoxicilina), cefalosporinas (p. ej., cefalotina, cefalexina, cefazolina, cefradina, cefapirina, cefamadol, cefoxitina, cefoperazona, cefotaxima y ceftriaxona), monobactámicos (p. ej., aztreonam), inhibidores de la beta-lactamasa (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) y carbapenemos (p. ej., imipenem), así como derivados de dichos beta-lactámicos;  
35 polipéptidos, tales como bacitracina; aminoglucósidos, tales como neomicina, gentamicina, clindamicina, tobramicina, amikacina, metilmicina y lincomicina; compuestos de tipo aminoglicósido, tales como espectinomicina; macrólidos, tales como eritromicina, estreptomina, azitromicina y claritromicina; azoles, tales como metronidazol; mupirocina; azinas, tales como sulfadiazina de plata; inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana, tales como vancomicina, teicoplanina y fosfomicina; y combinaciones de dos o más agentes antibacterianos.

40 En una realización más preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes antifúngicos. Ejemplos de agentes antifúngicos adecuados para usar en la presente invención incluyen, entre otros, azoles, tales como miconazol, clotrimazol, ketoconazol, oxiconizol, econazol, sulconazol, fluconazol e itraconazol; alilaminas, tales como naftifina y terbinafina; bencilaminas, tales como butenafina; polienos, tales como nistatina y anfotericina B; tiocarbonatos, tales como tolnaftato; sulfuros, tales como sulfuro de selenio; heterociclos  
45 que contienen nitrógeno, tales como ciclopirox, y combinaciones de dos o más agentes antifúngicos.

En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende además una combinación uno o más agentes antibacterianos y uno o más agentes antifúngicos.

Mediante el término "administración por separado" se quiere decir una administración inicial de un primer compuesto/medicamento, seguido de la administración secundaria de un compuesto/medicamento. El orden de  
50 administración de los compuestos/medicamentos no es significativo y el intervalo de tiempo con el que la primera administración es seguida por la segunda administración no se determina.

La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para individuos humanos y animales, de modo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto, solo o en combinación con otros agentes,  
55 calculado en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, transportador o vehículo farmacéutico aceptable. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria de la presente

invención dependen del compuesto o compuestos concretos empleados y el efecto que se va a conseguir, además de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped. La dosis administrada deberá ser una "cantidad eficaz" o una cantidad necesaria para conseguir un "nivel eficaz" en el paciente individual.

5 Dado que el "nivel eficaz" se usa como el criterio de evaluación preferido para dosificación, la dosis y el calendario reales pueden variar, dependiendo de las diferencias entre individuos en la farmacocinética, la distribución del fármaco y el metabolismo. El "nivel eficaz" se puede definir, por ejemplo, como el nivel en sangre o tejido deseado en el individuo que corresponde a una concentración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención. Asimismo, el nivel eficaz depende del agente terapéutico en cuestión y, en particular, de la concentración del nivel eficaz en cuestión.

10 **Ejemplos**

**Ejemplo 1**

Evaluación de los efectos de isoniazida sobre la cicatrización de heridas cutáneas no isquémicas e isquémicas usando un modelo de ratas validado

*Materiales y procedimientos*

15 *Animales y modelo de heridas*

Ratas macho Sprague-Dawley (Charles River, Sulzfeld, Alemania), de peso de 341 a 385 gramos (363 ± 11 gramos, media ±DE), se sometieron a ayunas pero se les dejó agua corriente a demanda durante 18 horas antes de los procedimientos quirúrgico y experimental. Se siguieron las guías institucionales para los cuidados y uso de animales de laboratorio. Se anestesió a las ratas mediante inyección intraperitoneal (ip) de 100 mg/kg de cetamina (Parke-Davis, Berlín, Alemania) y 15 mg/kg de xilazina (Bayer, Leverkusen, Alemania). Se levantó un colgajo de piel isquémico dorsal pedunculado y estandarizado (3 cm x 7 cm), se sustituyó y se fijó con pinzas metálicas. Se realizaron dos heridas de espesor completo usando biopsias por punción (diámetro de 8 mm), una en la región del colgajo isquémica y uno no isquémica fuera del colgajo en el cuello.

*Tratamientos*

25 Isoniazida (I3377; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) disuelta en solución salina isotónica estéril (0,9% de NaCl) a 1,0 mg/ml se administró dos veces al día a 10 ml/kg i.p. (10 mg/kg) a un grupo de 10 ratas. Al grupo control, que comprende 10 ratas, se administró 1 ml/kg de solución salina isotónica estéril. Los investigadores estaban enmascarados para los compuestos. La primera dosis se administró directamente después de la herida. Las heridas se trazaron (márgenes externos) en OpSite\* Flexigrid\* (Smith & Nephew) 30 minutos después de la herida, el día 0 de la herida, y después de la retirada del vendaje (Hydrosorb, Hartmann) y la limpieza de la herida los días después (Tabla I). El día 2 tras la herida se midieron las tensiones de oxígeno intracutáneas 1 hora después de la administración de los compuestos con Licox® (Integra LifeSciences Corporation) Clark, tipo de sonda con anestesia general. La sonda Licox® se colocó en los bordes de la herida usando un catéter Venflon (Fig. 1).

Tabla 1. Resumen de los procedimientos

Procedimiento	Día														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Herida	X														
Compuesto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Cambio de vendaje	X		X		X			X			X				
Seguimiento de herida	X		X		X			X			X				X
p <sub>i</sub> O <sub>2</sub>			X												

35

*Análisis estadísticos*

Los resultados se expresan en forma de medias +/- DE o de medias +/- EEM. Las diferencias en la cicatrización de la herida entre los dos grupos se calcularon como el área bajo las curvas de cicatrización de heridas (Fig. 2A+B) con corrección de acuerdo con Bonderroni (p= 0,035). Los resultados con Licox® se analizaron mediante la prueba de

Wilcoxon.

### Resultados

#### Tolerabilidad

- 5 En general, los compuestos eran bien tolerados. Una rata en el grupo control murió el día 11 después de la herida y una rata en el grupo de isoniazida murió 5 días después de la operación. Los pesos corporales no diferían significativamente entre los tres grupos bien antes o después de 14 días de tratamiento (Tabla II).

Tabla II. Pesos corporales (gramos) de las ratas antes de la operación y después del sacrificio el día 14 después de la formación de la herida (Media  $\pm$  DE)

Tiempo	Grupo	
	Control	Isoniazida
Antes de la operación n	362 $\pm$ 9 10	360 $\pm$ 8 10
Día 14 tras la operación n	347 $\pm$ 13 9	341 $\pm$ 12 9

#### 10 Medición de la tensión de oxígeno intracutánea

Las condiciones de herida isquémica en el colgajo de piel se comprobaron mediante medición con Licox®. En el grupo control, la  $p_{ti}O_2$  en los bordes de las heridas no isquémicas fue de 50,6  $\pm$  7,6 mmHg (n= 8) en comparación con 25,6  $\pm$  10,2 mmHg (n= 9) de las heridas isquémicas.

#### Cicatrización de heridas

- 15 Como se ha previsto, la cicatrización se retrasó en las heridas isquémicas (Fig, 2B) en comparación con las heridas no isquémicas en el grupo control (Fig. 2A). El tratamiento con isoniazida estimuló la cicatrización de las heridas sistémicas en comparación con el control (p= 0,014).

#### Conclusiones

Cicatrización de herida isquémica estimulada por isoniazida.

#### 20 Ejemplo 2

##### Estudio clínico del efecto de isoniazida sobre úlceras isquémicas

El estudio clínico es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos diseñado para investigar el efecto de isoniazida sobre la cicatrización de úlceras isquémicas en las piernas. En este estudio se incluirán 20 sujetos con úlceras isquémicas en las piernas (presión sistólica del dedo del pie: < 40 mmHg).

- 25 El periodo de tratamiento es de 4 semanas, durante las cuales los sujetos recibirán isoniazida (150 mg dos veces al día, por vía oral) o placebo (dos veces al día, por vía oral) Todos los sujetos recibirán al mismo tiempo piridoxina (20 mg al día) para prevenir la deficiencia de B<sub>6</sub> debido al tratamiento con isoniazida. Los pacientes recibirán además tratamiento convencional con gasa de parafina.

- 30 El tratamiento se evaluará principalmente mediante el porcentaje de cambio en el área de la herida a las 8 semanas del inicio del tratamiento. La progresión de la cicatrización de la herida se registrará tras 0, 2, 4 y 8 semanas o después de periodos de tiempo más cortos si la herida cicatriza antes del final del periodo de 8 semanas. No obstante, el tratamiento también se evaluará mediante la intensidad del dolor, tal como se establece mediante una escala analógica visual, junto con la aparición de sospecha reacciones adversas graves e inesperadas (SUSAR), acontecimientos adversos graves (AAG) o efectos secundarios. La Tabla III muestra un resumen de los procedimientos.
- 35

Tabla III. Resumen de los procedimientos

Procedimiento	Semana				
	-1	0	2	4	8
Anamnesis	X				
Exploración vascular	X				
Consumo de tabaco	X				
Evaluación clínica	X	X	X	X	X
Medición del área de la herida <sup>1</sup>	X	X	X	X	X
Registro del dolor	X	X	X	X	X
Serología <sup>2</sup>	X	X	X	X	X
SUSAR/AAG		X	X	X	X
Fotografía de heridas		X	X	X	X
Inclusión y consentimiento informado		X			
Aleatorización		X			

<sup>1</sup>Dibujando el área de la herida sobre plástico transparente (Opsite Flexigrid) con posterior análisis (Scion Image).

<sup>2</sup>Hb (8,0-11,0 mmol/l) CRP, Creatinina y ASAT (15-35 U/l)

5 *Criterios de inclusión*

- edad  $\geq$  18 años
- Sujetos con úlceras isquémicas en las piernas, en las que la cirugía de vasos sanguíneos no es posible.
- Presión sistólica del dedo del pie: < 40 mmHg
- Duración de la herida > 3 meses

10 - Área de la herida 1-20 cm<sup>2</sup>

- Consentimiento informado

*Criterios de exclusión*

- B-Hb (hemoglobina) < 6 mmol/l
- ASAT (aspartato aminotransferasa) > 50 U/l

15 -Diabetes Mellitus

- Uso de más de 10 mg de prednisolona al día durante los últimos 30 días
- Uso de agentes citotóxicos durante los últimos 3 meses
- Uso de rifampicina, fenitoína, carbamazepina, teoflina, benzodiazepinas (diazepam, triazolam), estavudina y/o valproato

20 - Anamnesis con abuso de alcohol

- Intolerancia hereditaria a la galactosa
- Alergia a la isoniazida o a uno o más de los excipientes (estearato de magnesio, polividona, talco, lactosa y almidón)

- Gangrena
- Participación en estudios clínicos en los últimos 7 días
- Mujer embarazada o en lactancia
- Mujer fértil que no está usando anticoncepción

5 Está permitido el tratamiento de rutina y el tratamiento con antibióticos en los casos de infección durante el periodo de estudio. El cumplimiento se evalúa mediante el uso de un diario del sujeto, con registro de la hora de administración del medicamento.

## REIVINDICACIONES

1. Isoniazida, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en lesiones cutáneas, heridas, úlceras e infartos en un área tisular con compromiso de la vascularización, en un sujeto humano.
- 5 2. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en úlceras por presión, úlceras diabéticas, úlceras arteriales y úlceras anastomóticas.
3. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de heridas de Wagner como
- 10 Grado 1-C, 1-D, 2-C, 2-D, 3-C o 3-D.
4. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de la Universidad de Texas como Grado 0-C, I-C, II-C y III-C.
5. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que el área tisular con compromiso de la vascularización es isquémica.
- 15 6. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección es crónica.
7. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección no se debe a una infección; o no se debe a una infección por *Mycobacterium tuberculosis*.
- 20 8. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección es una(s) úlcera(s) isquémica(s).
9. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección es una(s) úlcera(s) por presión.
- 25 10. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección es una(s) úlcera(s) diabética.
11. La isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección es una(s) úlcera(s) arterial(es).
12. Una composición farmacéutica que comprende la isoniazida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de una afección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 30 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la composición farmacéutica se formula para administración sistémica o local, tal como, por ejemplo, administración oral, tópica, transdérmica, rectal, nasal, pulmonar o parenteral.
- 35 14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-13, en la que la composición farmacéutica es una crema, pomada, gel, solución, loción, linimento, emulsión viscosa, polvo, pasta, vendaje pelicular, espuma, vendaje hidrocoloide o hidrogel.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en la que la composición farmacéutica está integrada en un dispositivo seleccionado del grupo de escayola, escayola oclusiva, parche, vendaje, gasa de parche transdérmico, gasa de parafina, gasa con solución salina hipertónica, gasa con solución salina húmeda-seca, gasa con humedad de solución salina de forma constante y vendajes de expansión.
- 40 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que la composición farmacéutica comprende además una o más sustancias activas adicionales, preferentemente uno o más agentes antibacterianos.
- 45

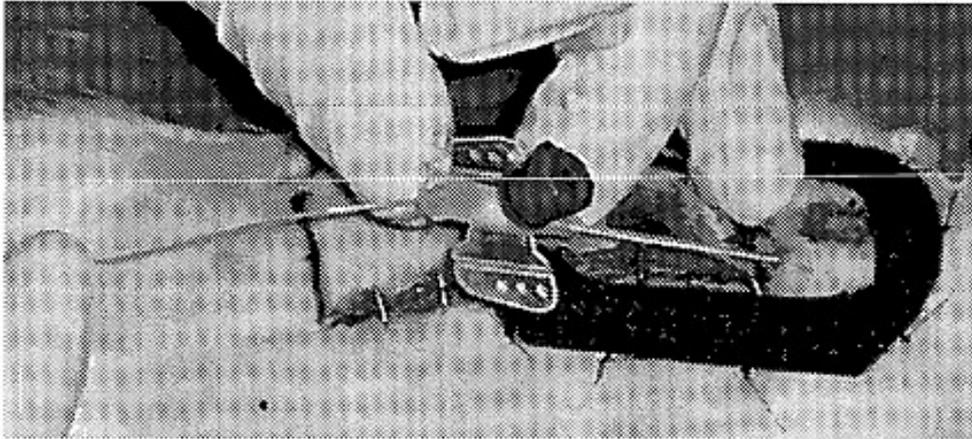


Fig. 1

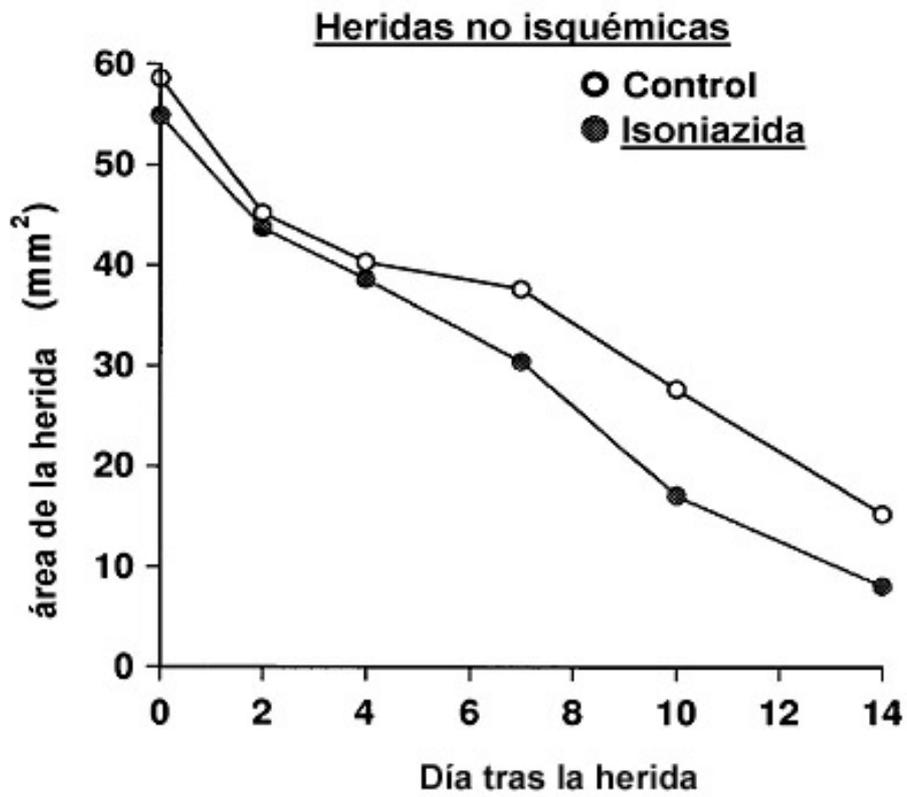


Fig. 2A

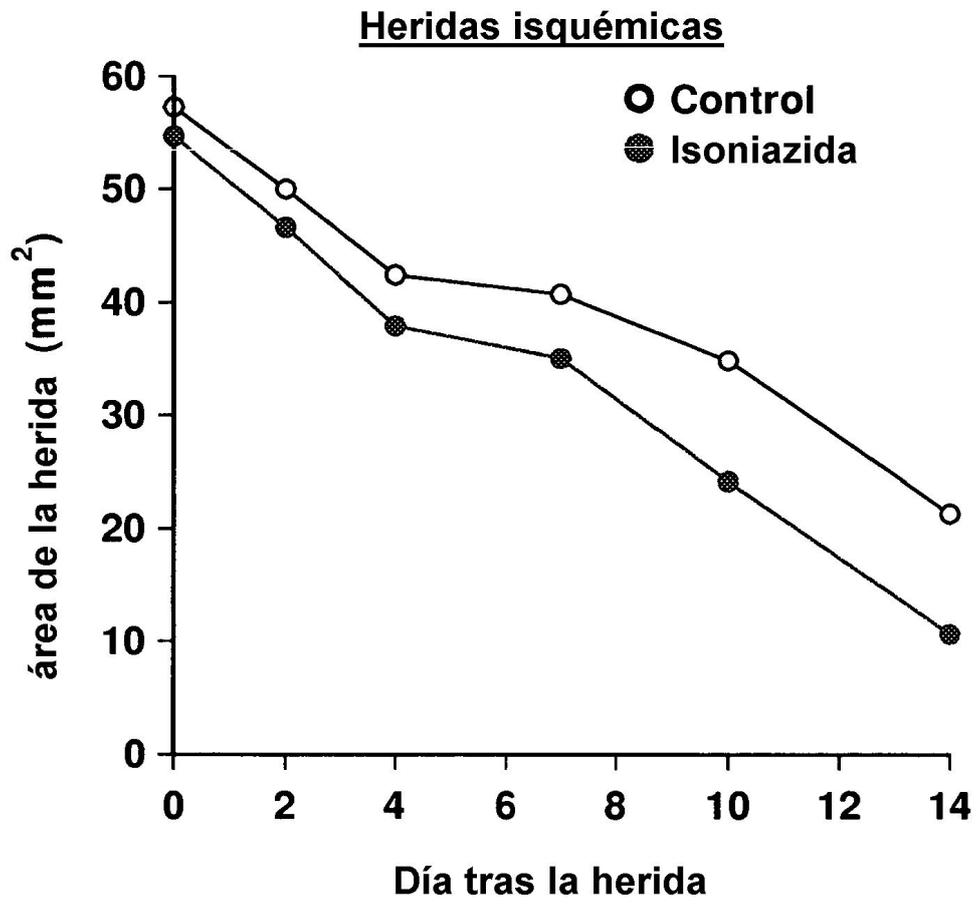


Fig. 2B