

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 967**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009** **E 09736946 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2344130**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas tópicas**

30 Prioridad:

17.10.2008 EP 08166933

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

15.01.2014

73 Titular/es:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (100.0%)
Gran Via Carles III, 94
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

TARRAGÓ, CRISTINA;
SANTOS, BENJAMIN;
RAGA, MANUEL y
GUGLIETTA, ANTONIO

74 Agente/Representante:

CIVANTO VILLAR, Alicia

ES 2 437 967 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**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS TÓPICAS**

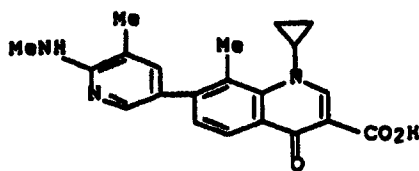
5 La presente invención se refiere a composiciones tópicas que comprenden un compuesto de des-fluoroquinolona.

Pese a los avances en la terapia antimicrobiana en los últimos 20 años, ha ido aumentando la incidencia de las infecciones causadas por organismos Gram-positivos resistentes a muchos fármacos, que son los principales patógenos en las
 10 infecciones primarias no complicadas de la piel y de la estructura de la piel (impétigo, foliculitis, forunculosis, acné, lesiones traumáticas con infecciones secundarias, dermatosis sobreinfectadas y quemaduras con infecciones secundarias). Recientemente, se ha informado de un incremento de las infecciones por *Staphylococcus aureus*, resistentes a la meticilina (MRSA), adquiridos en comunidad y
 15 de la emergencia de resistencia a la mupirocina mediada por plásmidos, también en MRSA. La ozenoxacina es un nuevo compuesto de quinolona no fluorinado que ha mostrado un elevado nivel de actividad contra los organismos Gram-positivos, inclusive las bacterias comunes resistentes a las quinolonas. La ozenoxacina, debido a su mecanismo de acción de objetivo dual actúa contra algunas cepas mutantes
 20 resistentes. Por consiguiente, la ozenoxacina es un buen agente antibacteriano para sortear los mecanismos actuales de resistencia a los antibióticos, debido a su gran actividad contra bacterias Gram-positivas resistentes.

La ozenoxacina es activa contra un gran número de patógenos, como por ejemplo el *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*
 25 susceptibles a la meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), inclusive cepas resistentes a la ciprofloxacina, *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) susceptibles a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) resistentes a la meticilina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococci* Grupo G, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, *Haemophilus influenzae*, Beta-lactamasa

agalactiae grupo B, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* resistente a la quinolona, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, susceptible a la ciprofloxacina, *Clostridium difficile*, y *Listeria monocytogenes*.

La ozenoxacina (I) se dio a conocer por vez primera en US6335447, y patentes equivalentes. Su nombre químico es ácido carboxílico 1-ciclopropil-8-metil-7-[5-metil-6-(metilamino)-3-piridinil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolina: Su fórmula química



es:

Ozenoxacina (I)

La aplicación tópica de agentes antimicrobianos es una herramienta útil para la terapia de infecciones de la piel y de las estructuras de la piel, las patologías de transmisión sexual y las infecciones del tracto urinario, así como algunas infecciones sistémicas susceptibles de tratamiento tópico. La terapia antimicrobiana tópica presenta varias ventajas potenciales, comparada con la terapia sistémica. En primer lugar, puede evitar una exposición innecesaria de la flora intestinal, que puede ejercer selección por resistencia. En segundo lugar, es de esperar que la elevada concentración local de fármaco en la aplicación tópica y la mínima absorción sistémica superen muchas resistencias mutacionales. En tercer lugar, es menos probable que las aplicaciones tópicas causen los efectos secundarios que se producen en las terapias sistémicas. Por lo tanto, van apareciendo en el estado de la técnica algunas composiciones que contienen ozenoxacina.

La patente JP2002356426A presenta ungüentos y geles para la piel. En el ejemplo 2, se presenta un ungüento que contiene ozenoxacina 1%, N-metil-2-

pirrolidona 8%, propilen glicol 14,9%, ácido oleico 0,9%, diisopropanolamina 2,3%, polietilén glicol 400 20,2%, polietilén glicol 4000 50,2%, y agua 3,2%.

La patente JP2003226643A presenta soluciones acuosas que contienen
5 ozenoxacina, ciclodextrina y un agente viscoso.

La patente EP1731138A1 presenta líquido en dispersión de partículas finas que contiene ozenoxacina, y se utiliza en la fabricación de composiciones farmacéuticas.

La patente WO2007015453A1 presenta lociones que contienen
10 ozenoxacina.

La patente JP2007119456A presenta suspensiones acuosas que contienen nanopartículas y gránulos en solución de ozenoxacina que se utilizan en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Se mencionan de preferencia soluciones oftálmicas.

Un uso combinado de ozenoxacina, iones de magnesio e hidroxipropyl – β -
15 ciclodextrina, especialmente para uso oftálmico, se describe en Yamakawa, T. et al., Journal of Controlled Release (2003), 86(1), 101-113.

Las composiciones tópicas semisólidas son alternativas útiles a composiciones líquidas, debido a su mejor manipulación y preferencias por parte del paciente. No obstante, en lugar de la gran diversidad de componentes presentes en las
20 composiciones semisólidas presentadas en el estado de la técnica, no existe ningún estudio de estabilidad cuantitativa al respecto. Por consiguiente, se necesitan composiciones tópicas semisólidas de probada estabilidad, que contengan ozenoxacina como ingrediente activo, donde las actividades microbiológicas y terapéuticas estén garantizadas debido a una estabilidad farmacéutica prolongada y
25 duradera demostrada.

Por consiguiente, uno de los objetos de la presente invención se refiere a composiciones tópicas semisólidas farmacéuticamente estables, que contienen entre 0,2 y 5% de la composición de ozenoxacina, y un portador adecuado para fabricar una

crema. De preferencia, la cantidad de ozenoxacina oscila entre 0,5% y 2% y, más preferentemente es de 1%. En la presente invención, todos los porcentajes se expresan en porcentaje en peso a no ser que se especifique otra cosa.

5 Por consiguiente, la presente invención presenta una crema que contiene

a) 0,2-5% de ozenoxacina, y

b) un portador adecuado que comprende:

b.1) 15-25% de uno o más emulsionantes elegidos entre: etilenglicol monoestearato, triestearato de sorbitán, una mezcla de PEG6 estearato, glicol estearato y PEG32
10 estearatos, y lecitina hidrogenada, y mezclas de los mismos.

b.2) 10-20% de uno o más surfactantes elegidos entre oleato de sorbitán, monoolein / propilen glicol, C₈/C₁₀ mono- y diglicéridos de ácidos grasos de aceite de coco, lecitina de soja, fosfátidos de huevo, ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos, ésteres de ácido láctico de monoglicéridos, ésteres de ácido diacetil tartárico de
15 monoglicéridos, ésteres de ácido succínico de monoglicéridos, ésteres de ácido grasos de sacarosa, glicéridos poliglicolizados de ácidos oleicos, glicéridos poliglicolizados de ácido linoléico, poliglicerol ésteres de ácidos grasos y poligliceril ésteres de ácidos grasos , y mezclas de los mismos.

b.3) 5-15% de un componente óleo que es el alcohol Guerbet 2-octil dodecanol;

20 b.4) 1-10% de una o más ceras de bajo punto de fusión elegidas entre alcoholes grasos que tienen de 8 a 30 átomos de carbono y mezclas de los mismos;

b.5) agua;

b.6) 10-20% de uno o más componentes dispersables en agua elegidos entre polietilen glicol 400, hexilen glicol, propilen glicol, éter de polipropilen glicol-10 metil
25 glucosa, etoxi diglicol, glicéridos caprílicos/cápricos de polietilen glicol-6, éter de etilen glicol monobutil, glicéridos caprílicos /cápricos de polietilen glicol-8, 3-metoxi-3-metil-1-butanol, dimetil isosórbido, y mezclas de los mismos; y

b.7) 0,01–1% de uno o más conservantes no dadores de formaldehído,

donde la cantidad de componente b.5 es una cantidad para completar 100% en peso y todos los porcentajes son porcentajes en peso y se basan en el peso total de la
5 composición.

Según una realización, la presente invención presenta una crema donde el portador comprende:

18 a 22% del componente b.1;

13 a 15% del componente b.2;

10 7 a 9% del componente b.3;

3 a 5% del componente b.4;

componente b.5;

13 a 17% del componente b.6;

0,05 a 0,15% del componente b.7;

15 donde la cantidad del componente b.5 es una cantidad para completar 100 por ciento en peso de la composición..

Según otra realización, la presente invención presenta una crema donde el portador comprende:

20% del componente b.1;

20 14% del componente b.2;

8% del componente b.3;

4% del componente b.4;

componente b.5;

15% del componente b.6;

0,1% del componente b.7;

donde la cantidad del componente b.5 es una cantidad para completar 100 por ciento en peso de la composición.

5 Según otra realización, la cantidad de agua en el portador es de 30 a 45% en peso.

En la presente invención, los emulsionantes se eligen entre etilenglicol monoestearato, triestearato de sorbitán, una mezcla de PEG6 estearato, glicol estearato y PEG32 estearatos, y lecitina hidrogenada, y mezclas de los mismos. De
10 preferencia, los emulsionantes son una mezcla de PEG6 estearato, glicol estearato y PEG32 estearato.

En la presente invención, los surfactantes se eligen entre oleato de sorbitán, monoolein / propilen glicol, C₈/C₁₀ mono- y diglicéridos de ácidos grasos de aceite de coco, lecitina de soja, fosfátidos de huevo, ésteres de ácido cítrico de
15 monoglicéridos, ésteres de ácido láctico de monoglicéridos, ésteres de ácido diacetil tartárico de monoglicéridos, ésteres de ácido succínico de monoglicéridos, ésteres de ácido grasos de sacarosa, glicéridos poliglicolizados de ácidos oleicos, glicéridos poliglicolizados de ácido linoléico, poliglicerol ésteres de ácidos grasos incluyendo
20 ácidos grasos tanto de cadena larga como de cadena mediana y poligliceril ésteres de ácidos grasos, y mezclas de los mismos. De preferencia los surfactantes son glicéridos de ácidos oleicos poliglicolizados.

En la presente invención, el componente óleo es el alcohol Guerbet 2-octil dodecanol (Eutanol® G PH).

Debido a que son primarios, ramificados y de elevado peso molecular, los
25 alcoholes Guerbet tienen un potencial de irritación reducido, son líquidos a temperaturas extremadamente bajas, y tiene una volatilidad baja. Debido a ello resultan útiles como agentes sobreengrasantes y son buenos lubricantes.

En la presente invención, las ceras de bajo punto de fusión se eligen entre alcoholes grasos que tiene de 8 a 30 átomos de carbono y mezclas de ello. Más preferentemente, el alcohol estearil se selecciona entre alcoholes grasos.

5 Habida cuenta de sus características de conferir consistencia, el alcohol estearil actúa como un regulador de viscosidad adecuado.

En la presente invención, los componentes dispersables en agua se eligen entre polietilen glicol 400, hexilen glicol, propilen glicol, éter de polipropilen glicol-10 metil glucosa, etoxi diglicol, glicérido caprílico / cáprico de polietilen glicol- 6, etilen
10 glicol monobutil éter, glicéridos caprílicos / cápricos de polietilen glicol-8, 3 - metoxi - 3 -metil - 1 - butanol, dimetil isosórbido, y mezclas de los mismos. Preferentemente, el componente dispersable en agua es glicol propilen.

En la presente invención, los conservantes no dadores de formaldehído se eligen entre benzoato de amonio, propionato de amonio, benzisotiazolinona, ácido
15 benzóico, benzotriazoles, alcohol bencílico, bencilparabeno, 5- bromo- 5-nitro -1,3 - dioxano, 2-bromo-2 nitropropano-1,3 diol, butil benzoato, butilparabeno, benzoato cálcico, parabeno cálcico, propionato cálcico, salicilato cálcico, sorbato cálcico, diacetato clorhexidina, digluconato clorhexidina, dihidrocloruro clorhexidina,, cloroacetamida, clorobutanol, p-cloro-m-cresol, clorofeno, p-clorofenol,
20 clorofenesina, clorotimol, cloroxilenol, m-cresol, o-cresol, p-cresol, ácido dehidroacético, diisetonato de dibromopropamidina, dimetil oxazolidina, ditiometilbenzamida, domifeno, etil ferulato, etil parabeno, ácido ferúlico, glioxal, hexamidina, hexamidina diparabeno, hexamidina parabeno, ácido 4-hidroxibenzóico, hidroximetil dioxoazabicyclooctano, iodopropinil butil carbamato, isobutil parabeno,
25 isodecil parabeno, isopropil cresoles, isopropil parabeno, isopropil sorbato, lauril dietilendiaminoglicina HCl, benzoato de magnesio, propionato de magnesio, metil-cloroisotiazolinona, metil parabeno, octilisotiazolinona, pantenil etil éter benzoato, fenetil alcohol, fenol, fenoxi etanol, fenoxi etil parabeno, fenoxi isopropanol, fenil benzoato, fenil parabeno, o-fenilfenol, oxzolidina polimetoxi bicclica, benzoato
30 potásico, butil parabeno potásico, etil parabeno potásico, metil parabeno potásico,

parabeno potásico, fenóxido potásico, propionato potásico, propil parabeno potásico, sorbato potásico, ácido propiónico, propil benzoato, propil parabeno, cuaternio-8 (metil y estearil dimetil aminoetil metacrilato cuaternizado con dimetil sulfato),
 5 cuaternio-14 (etanaminio, N,N,N-trimetil-2-[(2-metil-1-oxo-2-propenil)oxi]-, metil sulfato, homopolímero), cuaternio-15 (etanaminio, N,N,N-trimetil-2-[(2-metil-1-oxo-2-propenil)oxi]-cloruro, polímero con 2-propenamida), benzoato sódico, butil parabeno sódico, p-cloro-m-cresol sódico, dehidro acetato sódico, etil parabeno sódico, formato sódico, hidroximetano sulfonato sódico, hidroximetil glicinato sódico,
 10 isobutil parabeno sódico, isopropil parabeno sódico, lauril dietilen diamino glicinato sódico, metil parabeno sódico, parabeno sódico, fenil sulfonato sódico, fenóxido sódico, o-fenilfenato sódico, propionato sódico, propil parabeno sódico, sorbato sódico, ácido sórbico, sorbato TEA (sorbato de trietanol amina), tiantol (2,7-dimetil-tinterno), triclocarbano, triclosano y undecilenoil parabeno PEG5 (éster de ácido
 15 undecilénico y PEG5 parabeno), y mezclas de los mismos. De preferencia, el conservante no dador de formaldehído es el ácido benzóico.

Otro de los objetos de la presente invención es el uso de las composiciones de la presente invención en el tratamiento o prevención de infecciones cutáneas y de la estructura de la piel en seres humanos o animales. Por consiguiente, la presente
 20 invención ofrece el uso de cremas en el tratamiento o prevención de infecciones cutáneas y de la estructura de la piel, y como ejemplos no limitativos de dichas infecciones cutáneas y de la estructura de la piel se pueden mencionar los siguientes: impétigo, foliculitis, forunculosis, acné, lesiones traumáticas con lesiones secundarias, dermatosis sobreinfectadas y quemaduras con infecciones secundarias y aquellas
 25 infecciones de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* susceptibles a la meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), inclusive cepas resistentes a la ciprofloxacina, *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) susceptibles a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la meticilina (MRSE), *Streptococcus pyogenes* y *Streptococci* Grupo G.

Otro de los objetos de la presente invención es el uso de nuevas composiciones en el tratamiento o prevención de patologías de transmisión sexual y de las infecciones del tracto genital en humanos o animales. Por consiguiente, la presente invención presenta el uso de cremas de la presente invención en el tratamiento o prevención de patologías de transmisión sexual y de las infecciones del tracto genital, como las causadas por *Streptococcus agalactiae* grupo B, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*.

Otro de los objetos de la presente invención es el uso de nuevas composiciones en la erradicación de infecciones naso faríngeas en portadores nasales asintomáticos en humanos o animales. Por consiguiente, la presente invención presenta el uso de cremas de la presente invención en la erradicación de infecciones naso faríngeas en portadores nasales asintomáticos, infecciones que han sido causadas por *Staphylococcus aureus* susceptibles a la meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* resistentes la meticilina (MRSA), inclusive cepas resistentes a la ciprofloxacina, *Streptococcus pneumoniae*, resistentes a la penicilina, *Haemophilus influenzae* positivos Beta-lactamasa , cepas no tipificables de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* positivos Beta-lactamasa, *Neisseria meningitidis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar mediante aplicación directa a la zona afectada o para proteger la piel del área genital. Las composiciones también se pueden utilizar mediante administración en la cavidad nasal, de preferente la nasofaringe, en particular la nasofaringe anterior.

Las composiciones de la presente invención también se pueden utilizar en el tratamiento de infecciones de la piel y de estructuras de la piel, patologías de transmisión sexual e infecciones del tracto genital, así como en la erradicación de infecciones naso faríngeas en portadores nasales asintomáticos, cuando dichas infecciones son resistentes a los antibióticos tópicos usuales, como mupirocina, ácido fusídico, retapamulina y compuestos de quinolonas, es decir nadifloxacina.

Otro de los objetos de la presente invención consiste en ofrecer las composiciones de la invención para su uso en métodos para el tratamiento o prevención de infecciones de la piel y de estructuras de la piel en humanos o animales necesitados, administrando las composiciones de la presente invención.

Otro de los objetos de la presente invención consiste en ofrecer las composiciones de la invención para su uso en métodos para el tratamiento o prevención de patologías de transmisión sexual y de infecciones del tracto genital en seres humanos o animales necesitados, administrando las composiciones de la presente invención.

Otros de los objetos de la presente invención consiste en ofrecer las composiciones de la invención para su uso en métodos para la erradicación de infecciones nasofaríngeas en portadores nasales asintomáticos en seres humanos o animales necesitados, administrando las composiciones de la presente invención.

Las composiciones según la invención se pueden utilizar de forma efectiva y segura sin que se produzcan efectos negativos sistémicos o dermatológicos de importancia clínica, ya que la absorción cutánea de ozenoxacina es despreciable.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprenden / contienen" así como variantes de la palabra "que comprende" no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Ungüento que contiene 1% de ozenoxacina (ejemplo de referencia)

a) 100 g composición

Ozenoxacina	1 g
Parafina blanda blanca	99 g

b) Fabricación

Se fundió parafina blanda blanca (99 partes) hasta la homogeneidad a 70-75° C en un reactor de capacidad adecuada para la fabricación de lotes, equipado con una agitadora de baja velocidad (ancla de agitación) y una agitadora de alta velocidad, y un sistema de calentamiento y enfriamiento. La parafina se enfrió a 50-55°C. Se añadió ozenoxacina (1 parte) y se dispersó en la parafina agitando. La dispersión final se enfrió a 25-30°C. Se obtuvo un ungüento de base aceitoso, amarillo pálido, homogéneo. El ungüento final se envasó en tubos de aluminio de 25 mL, utilizando un sistema automático.

c) Estabilidad

La naturaleza inerte del portador de parafina blanda garantiza que el ungüento se pueda almacenar de forma estable durante 18 meses por lo menos.

Ejemplo 2: Crema que contiene 1% de ozenoxacina

a) 100 g composición

Ozenoxacina	1 g (1%)
Estearato y glicol estearato PEG6 y estearato PEG32 (Tefose® 63)	20 g (20%)
Oleoil macrogol-6-glicéridos (Labrafil® M 1944 CS)	14 g (14%)
2-octil dodecanol (Eutanol® G PH)	8 g (8%)
Estearil alcohol (Lanette® 18)	4 g (4%)
Propilen glicol	15 g (15%)

b) Fabricación

- Se añadió propilen glicol (15 partes) y agua (37,9 partes) a un reactor semisólido de capacidad adecuada.
- La mezcla se calentó a 70-75°C con agitación de poca velocidad.

3. Se fundió a 70/75°C en un vaso de cristal/aluminio de capacidad adecuada con agitación a velocidad lenta, una mezcla de Tefose® 63 (20 partes), Labrafil® M 1944 CS (14 partes), Lanette® 18 (4 partes) y ácido benzoico (0,1 partes).
- 5 4. Se añadió al reactor semisólido la mezcla final de la etapa 3 (fase orgánica). La mezcla se agitó a poca velocidad con un ancla de agitación y a gran velocidad con un mezclador de alto cizallamiento, durante 5 minutos.
5. Se añadió a un vaso de cristal de capacidad adecuada, equipado con un agitador adecuado una mezcla de Eutanol® G PH (8 partes) y ozenoxacina (1 parte). La
10 mezcla se calentó, agitando, a 50-55°C.
6. La suspensión de la etapa 5 se añadió a la emulsión de la etapa 4 y se agitó a poca velocidad con el ancla y a gran velocidad con un mezclador de alto cizallamiento durante 20 minutos.
7. La temperatura de la crema resultante se dejó bajar a 25-30°C parando el
15 calentamiento. Se comprobó la homogeneidad a granel.
8. La crema final se envasó en unos tubos de aluminio de 20 mL con tapa de polietileno de alta densidad utilizando un sistema automático.
- c) Estabilidad
- Las tablas 1-12 resumen los estudios de estabilidad realizados con algunos lotes de
20 desarrollo.

Tabla 1

Tamaño del lote: 600 g Condiciones experimentales $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\% \text{RH}$ (1)		Inicial	T = 6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma
Ensayo ingrediente activo (%; media)		100.91	100.61
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d. (2)	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.
		n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		102.14	105.65
Ensayo ácido benzoico (%; media)		4.44	3.90
Tamaño partícula (D 90, micras)		300406	212344
Viscosidad (cPs)		3.97	3.99
pH			

Tabla 2

Tamaño del lote: 600 g Condiciones experimentales $30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{RH}$		Inicial	T = 6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma.
Ensayo ingrediente activo (%; media)		100.91	100.96
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		102.14	108.76
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.44	5.46
Viscosidad (cPs)		300406	304312
pH		3.97	3.89

Tabla 3

Tamaño del lote: 600 g Condiciones experimentales $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\% \text{ RH}$		Inicial	t=1 mes	t=3 meses	t=6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo Ingrediente activo (%; media)		100.91	99.14	100.85	99.73
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		102.14	100.12	102.65	108.75
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.44	5.30	5.97	9.64
Viscosidad (cPs)		300406	360031	280969	398719
pH		3.97	3.91	4.10	3.89

5

Tabla 4

Tamaño del lote: 600 g Condiciones experimentales $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\% \text{ RH}$		Inicial	T = 6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma
Ensayo ingrediente activo (%; media)		101.33	100.81
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		103.85	109.0
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.18	3.88
Viscosidad (cPs)		498375	395062
pH		4.04	4.18

Tabla 5

Tamaño del lote: 600 g Condiciones experimentales $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $65\% \pm 5\% \text{RH}$		Inicial	T = 6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma
Ensayo Ingrediente activo (%; media)		101.33	100.41
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		103.85	110.03
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.18	5.01
Viscosidad (cPs)		498375	498156
pH		4.04	4.22

5

Tabla 6

Tamaño del lote: 600 g Condiciones experimentales $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\% \text{RH}$		Inicial	t=1 mes	t = 3 meses	t = 6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo Ingrediente activo (%; media)		101.33	99.82	101.22	100.56
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		103.85	103.22	107.47	111.47
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.18	4.93	6.0	7.86
Viscosidad (cPs)		498375	555500	324719	506062
pH		4.04	3.93	3.93	4.06

Tabla 7

Tamaño del lote: 8 Kg Condiciones experimentales $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/$ $60\% \pm 5\% \text{ RH}$		Inicial	t=3 mes	t = 6 meses	t = 12 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo ingrediente activo (%; media)		102.16	103.38	101.79	99.98
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		100.59	100.20	103.71	102.54
Tamaño partícula (D 90, micras)		5.85	6.02	3.64	2.89
Viscosidad (cPs)		400234	209531	320094	384188
pH		4.18	4.42	4.21	4.05

5

Tabla 8

Tamaño del lote: 8 kg Condiciones experimentales $30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{ RH}$		Inicial	t = 1 mes	t = 3 meses	t = 6 meses	t = 12 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo ingrediente activo (%; media)		102.16	101.67	103.12	102.92	98.98
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		100.59	99.70	101.38	105.21	103.26
Tamaño partícula (D 90, micras)		5.85	5.5	5.03	3.68	3.79
Viscosidad (cPs)		400234	350875	224031	334219	338812
pH		4.18	3.95	4.05	3.95	4.04

Tabla 9

Tamaño del lote: 8 kg Condiciones experimentales 40± 2°C/ 75%± 5% RH		Inicial	t=1 mes	t = 3 meses	t = 6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo ingrediente activo (%; media)		102.16	100.17	102.89	102.43
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		100.59	103.35	102.28	103.21
Tamaño partícula (D 90, micras)		5.85	8.27	5.96	3.56
Viscosidad (cPs)		400234	439250	308437	328562
pH		4.18	3.97	3.99	3.83

5

Tabla 10

Tamaño del lote: 8 kg Condiciones experimentales 25 ± 2°C/ 60%± 5% RH		Inicial	t=3 mes	t = 6 meses	t = 12 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo ingrediente activo (%; media)		99.70	102.59	100.45	99.30
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		102.72	101.14	103.71	103.06
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.68	5.96	2.97	2.41
Viscosidad (cPs)		309312	284656	247500	317875
pH		4.30	4.38	3.89	4.29

Tabla 11

Tamaño del lote: 8 kg Condiciones experimentales 30± 2°C / 65% ± 5% RH		Inicial	t = 1 mes	t = 3 meses	t = 6 meses	t = 12 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo Ingrediente activo (%; media)		99.70	100.65	102.37	100.90	99.54
Ensayo impurezas	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		102.72	102.0	102.11	104.11	103.78
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.68	6.46	5.30	4.61	4.02
Viscosidad (cPs)		309312	321250	257843	304437	340750
pH		4.30	3.98	4.10	3.89	4.02

5

Tabla 12

Tamaño del lote: 8 kg Condiciones experimentales 40 ± 2°C/ 75% ± 5% RH		Inicial	t=1 mes	t = 3 meses	t = 6 meses
Aspecto		Conforma	Conforma	Conforma	Conforma
Ensayo ingrediente activo (%; media)		99.70	100.66	102.94	101.58
Ensayo impurezas (%)	Impurezas desconocidas	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Impurezas totales	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayos productos degradación (%)		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ensayo ácido benzoico (%; media)		102.72	102.98	103.09	104.75
Tamaño partícula (D 90, micras)		4.68	6.67	4.82	3.88
Viscosidad (cPs)		309312	400937	303625	310844
pH		4.30	3.97	4.02	3.88

Ejemplo 3: Actividad antibacteriana del ungüento que contiene 1% de ozenoxacina (ejemplo de referencia)

a) Procedimiento experimental

5 La actividad antibacteriana se evaluó en un modelo de infección que consiste en una infección cutánea en condiciones de laboratorio standard (temperatura $22 \pm 1^\circ \text{C}$ y una humedad relativa de $65 \pm 10\%$; ciclo de 12 horas de luz (de 7:00 a 19 horas)/12 horas de oscuridad.

10 Con el fin de infectar los hilos de sutura, se sumergieron durante 30 minutos en un caldo de una noche de *S. aureus* a una concentración de 10^8 CFU/mL, ajustada previamente por espectrofotometría.

15 Los hilos se quitaron y se dejaron secar sobre papel de filtro. Se cortaron dos longitudes de 1 cm de cada hilo de sutura y cada una de las longitudes se removió en un tubo con 1 mL de extracto de levadura al 0,2%. Se hicieron diluciones de estos caldos y se transfirieron, en duplicado y en paralelo a Cistina-Lactosa-Electrolito-Deficiente (CLED) agar con el fin de averiguar la concentración en los hilos de sutura. El resto del hilo de sutura se guardó en un frigorífico hasta su utilización.

El día antes de que comenzara el experimento, los animales fueron afeitados y depilados con una crema depiladora existente en el comercio.

20 Los ratones se asignaron aleatoriamente a tres grupos formados por 15 animales. Los grupos se codificaron para permitir un tratamiento ciego, según la tabla 13-

Tabla 13

Código		Tratamiento	Concentración	Forma
#	Grupo			
1	A	Placebo		Ungüento
2	B	Mupirocina	2%	Ungüento
3	C	Ozenoxacina	1%	Ungüento

El día 1, al comienzo del experimento, los animales fueron anestesiados con isoflurano. La infección fue inducida con una aguja enhebrada con hilo de sutura de seda, previamente infectado con un inóculo de *S. aureus*, de una concentración determinada. Se hizo una punción de forma que sólo atravesara la piel a la altura de la cintura escapular y saliera aproximadamente 1 cm por debajo.

Se hicieron nudos a cada extremo del hilo para asegurarse de que no se movía de la posición subcutánea. Entonces, se hizo una incisión superficial con un escalpelo entre ambos nudos, sin alcanzar el panniculus carnosus.

Los distintos tratamientos se aplicaron una y ocho horas después de la infección. Los tratamientos se aplicaron tópicamente en la zona afectada. Todas las aplicaciones se hicieron masajeando la zona infectada durante no menos de 30 segundos. Los tratamientos continuaron durante cuatro días más y se aplicaron a intervalos de 12 horas.

El volumen de aplicación fue de 0,1 mL/animal. El placebo se recibió como vehículo utilizado en la formulación del test de prueba como ungüento. Los tratamientos se codificarán antes de su aplicación.

Los animales fueron pesados y se anotaron cada día los posibles signos clínicos relacionados con el test.

El día 6, aproximadamente 16 horas después de la aplicación, todos los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se quitó y pesó una zona de la piel, aproximadamente 1x2 cm que incluía la herida. Se homogenizó esta muestra en 5 mL de salino fisiológico. Esta solución (0,1 mL) y las tres diluciones consecutivas 1:10 de la solución inicial 5-mL se colocaron en paralelo sobre placas con CLED agar + 50 mM MgCl₂. En el grupo mupirocina, los 50 mM MgCl₂ se sustituyeron por carbón vegetal activado 2%. Los dos tipos de placas agar se utilizaron para el grupo placebo.

Se añadió MgCl₂ al CLED agar para que actuara como quelante de quinolona con el fin de inhibir la actividad del antibiótico sobre la placa, mientras que

el carbón vegetal activado (2%) se utilizó para evitar el arrastre de mupirocina en las muestras de piel de animales tratados con ungüento de mupirocina 2%.

Las muestras homogenizadas se guardaron en un congelador hasta realizar los recuentos finales, en el caso de que se tuvieran que repetir los recuentos.

b) Resultados

Valores sobre CLED agar + carbón vegetal activado 2%.

En el grupo placebo, se obtuvieron en los recuentos valores de $6,53 \pm 0,218$ (media $\pm$ SEM) por Log(CFU/g de piel). Se observó crecimiento en todas las placas.

En el grupo de ungüento de mupirocina 2%, los valores para Log(CFU/g de piel) fueron $4,92 \pm 0,236$. Se observó crecimiento en todas las placas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (Test Student t , $p < 0,01$) entre mupirocina y placebo.

El porcentaje de cura para el ungüento de mupirocina 2% fue de 24% comparado con el grupo placebo.

Valores sobre CLED agar + 50 mM MgCl₂

En el grupo placebo, se obtuvieron en los recuentos valores de $6,32 \pm 0,264$ (media $\pm$ SEM) para Log (CFU/g de piel). Se observó crecimiento en todas las placas.

En el grupo de ungüento de ozenoxacina 1%, los valores para Log (CFU/g de piel) fueron $3,56 \pm 0,248$. Se observó crecimiento en 13 de 15 placas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (Test Student t , $p < 0,01$) entre ozenoxacina y placebo.

El porcentaje de cura para el ungüento de ozenoxacina 1% fue de 44% comparado con el grupo placebo.

c) Conclusión

Una administración durante 5 días del ungüento que contenía ozenoxacina 1% indujo un decrecimiento más elevado y estadísticamente significativo de crecimiento bacteriano en el modelo experimental de una infección por *Staphylococcus aureus* en ratones, que el obtenido con un ungüento que contenía mupirocina 2%. No se observaron efectos locales adversos tras la aplicación del tratamiento.

Ejemplo 4: Actividad antibacteriana de la crema que contenía 1% de ozenoxacina

a) Procedimiento experimental

La actividad antibacteriana de la crema del ejemplo 2 se evaluó de forma análoga al Ejemplo 3a. Las únicas diferencias se refieren a las formas farmacéuticas, que se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14

Código		Tratamiento	Concentración	Forma
#	Grupo			
1	A	Placebo		Crema
2	B	Mupirocina	2%	Ungüento
3	C	Ozenoxacina	1%	Crema

b) Resultados

Valores sobre CLED agar + carbón vegetal activado 2%.

En el grupo placebo, se obtuvieron en los recuentos valores de $6,80 \pm 0,145$ (media $\pm$ SEM) para Log(CFU/g de piel). Se observó crecimiento en todas las placas.

En el grupo de ungüento de mupirocina 2%, los valores para Log(CFU/g de piel) fueron $5,01 \pm 0,218$. Se observó crecimiento en todas las placas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (Test Student t , $p < 0,01$) entre mupirocina y placebo.

El porcentaje de cura para el ungüento de mupirocina 2% fue de 26% comparado con el grupo placebo.

Valores sobre CLED agar + 50 mM MgCl₂

5 En el grupo placebo, se obtuvieron en los recuentos valores de $6,67 \pm 0,171$ (media $\pm$ SEM) para Log (CFU/g de piel). Se observó crecimiento en todas las placas.

En el grupo de ungüento ozenoxacina 1%, los valores para Log (CFU/g de piel) fueron $3,10 \pm 0,154$. Se observó crecimiento en 13 de 15 placas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas (Test Student t, $p < 0,01$) entre ozenoxacina y placebo.

El porcentaje de cura para el ungüento de ozenoxacina 1% fue de 54% comparado con el grupo placebo.

c) Conclusiones

Una administración durante 5 días de la crema que contenía ozenoxacina 1% indujo un decrecimiento más elevado y estadísticamente significativo de crecimiento bacteriano en el modelo experimental de una infección por Staphylococcus aureus en ratones, que el obtenido con un ungüento que contenía mupirocina 2%. No se observaron efectos locales adversos tras la aplicación del tratamiento.

20 Ejemplo 5: Crema que contenía 2% de ozenoxacina

Composición

100

g

Ozenoxacina	2 g (2%)
PEG6 estearato y glicol estearato y PEG32 estearato (Tefose®63)	20 g (20%)
Oleoil macrogol-6-glicéridos (Labrafil® M1944 CS)	14 g (14%)
2-octil dodecanol (Eutanol® G P H)	8 g (8%)
Estearil alcohol (Lanette® 18)	4 g (4%)
Propilen glicol	15 g (15%)
Ácido benzoico	0.1 g (0.1%)
Agua purificada	36.9 g (36.9%)

El proceso de fabricación es como el del Ejemplo 2. Los resultados de estabilidad fueron similares a los obtenidos para el Ejemplo 2.

Ejemplo 6: Fase I Prueba clínica de formulación de crema ozenoxacina 2%

5 Objetivos

El objetivo principal fue evaluar la absorción sistémica tras repetidas aplicaciones tópicas de crema de ozenoxacina 2%, mediante el análisis de los parámetros farmacocinéticos derivados de concentraciones de ozenoxacina en plasma.

Los objetivos secundarios consistieron en evaluar la seguridad y la tolerabilidad tras repetidas aplicaciones tópicas de crema 2% de ozenoxacina.

Metodología

Se trata de una prueba clínica de doble arrastre, placebo controlada, aleatorizada, doble ciego, de dosis múltiples. Se incluyen 20 voluntarios caucásianos, sanos, de edades comprendidas entre 18 y 60 años. La dosis de administración fue de 0,5 g de crema 2% de ozenoxacina/ 90 cm². Cada sujeto recibió 3 aplicaciones de 0,5 g de crema 2% de ozenoxacina cada día, durante 6 días y 1 sola aplicación de 0,5 g de crema 2% de ozenoxacina el 7º día o 3 aplicaciones de crema placebo durante 6 días y 1 sola aplicación de crema placebo el 7º día en cada período según un código de aleatorización.

Se recogieron muestras de sangre para las medidas de concentración de ozenoxacina en plasma antes de la primera y la segunda aplicación el día 1, antes de las segundas aplicaciones el día 2, antes de la primera y de la tercera aplicación el día 3 y el día 4, antes de cada aplicación los días 5 y 6, antes de la aplicación el día 7, y a las 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 72 horas tras la aplicación del día 7.

25 Resultados

Tras una repetida aplicación tópica de 10 mg de ozenoxacina (crema 2%), tres veces al día durante siete días, todas las concentraciones de ozenoxacina en

plasma eran también inferiores al límite de cuantificación. Por consiguiente no se observó absorción sistémica.

Tras repetidas aplicaciones tópicas de crema 2% de ozenoxacina, los
5 resultados preliminares mostraron un buen perfil de tolerabilidad. Los eventos
adversos más registrados fueron prurito en la zona de aplicación y eritema. No se
informó de ningún evento adverso serio. Todos los eventos adversos se clasificaron
como de intensidad suave o moderada.

Se puede concluir que la crema 2% de ozenoxacina es bien tolerada y la
10 absorción dermal insignificante.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Composición en forma de crema tópica estable, que comprende:

a) 0,2-5% de ozenoxacina, y

5 b) un portador que comprende:

b.1) 15.25% de uno o más emulsionantes elegidos entre: etilenglicol monoestearato, triestearato de sorbitán, una mezcla de PEG6 estearato, glicol estearato y PEG32 estearatos, y lecitina hidrogenada, y mezclas de los mismos.

10 b.2) 10-20% de uno o más surfactantes elegidos entre: oleato de sorbitán, monoolein / propilen glicol, C₈/C₁₀ mono-y diglicéridos de ácidos grasos de aceite de coco, lecitina de soja, fosfátidos de huevo, ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos, ésteres de ácido láctico de monoglicéridos, ésteres de ácido diacetil tartárico de monoglicéridos, ésteres de ácido succínico de monoglicéridos, ésteres de ácido grasos de sacarosa, glicéridos poliglicolizados de ácidos oleicos, glicéridos poliglicolizados de ácido
15 linoléico, poliglicerol ésteres de ácidos grasos y poligliceril ésteres de ácidos grasos , y mezclas de los mismos.

b.3) 5-15% de un componente óleo que es el alcohol Guerbet 2-octil dodecanol;

b.4) 1-10% de una o más ceras de bajo punto de fusión elegidas entre alcoholes grasos que tienen de 8 a 30 átomos de carbono y mezclas de los mismos;

20 b.5) agua;

b.6) 10-20% de uno o más componentes dispersables en agua elegidos entre polietilen glicol 400, hexilen glicol, propilen glicol, éter de polipropilen glicol-10 metil glucosa, etoxi diglicol, glicérido caprílico/cáprico de polietilen glicol-6, éter de etilen glicol monobutil, glicéridos caprílicos/cápricos de polietilen glicol-8, 3-metoxi-3-metil-
25 1-butanol, dimetil isosórbido, y mezclas de los mismos; y

b.7) 0,01-1% de uno o más conservantes no dadores de formaldehído,

donde la cantidad de componente b.5 es una cantidad para completar 100% en peso y todos los porcentajes son porcentajes en peso y se basan en el peso total de la composición.

5 2. Composición en forma de crema tópica estable, según la reivindicación 1, donde el emulsionante es una mezcla de PEG6 estearato, glicol estearato y PEG32 estearato.

 3. Composición en forma de crema tópica estable, según las reivindicaciones 1 ó 2, donde los surfactantes son glicéridos poliglicolizados de ácidos
10 oleicos.

 4. Composición en forma de crema tópica estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la cera de bajo punto de fusión es estearil alcohol.

 5. Composición en forma de crema tópica estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el componente dispersable en agua es propilen glicol.

15 6. Composición en forma de crema tópica estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el conservante no dador de formaldehído es ácido benzoico.

 7. Composición en forma de crema tópica estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el portador comprende:

20 18 a 22% del componente b.1;

 13 a 15% del componente b.2;

 7 a 9% del componente b.3;

 3 a 5% del componente b.4;

 componente b.5;

25 13 a 17% del componente b.6;

0,05 a 0,15% del componente b.7;

donde la cantidad del componente b.5 es una cantidad para completar 100 por ciento en peso.

5 8. Composición en forma de crema tópica estable, según la reivindicación 7, donde el portador comprende:

20% del componente b.1;

14% del componente b.2;

8% del componente b.3;

10 4% del componente b.4;

componente b.5;

15% del componente b.6;

0,1% del componente b.7;

15 donde la cantidad del componente b.5 es una cantidad para completar 100 por ciento en peso.

9. Composición en forma de crema tópica estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se utiliza en el tratamiento o prevención de infecciones cutáneas o de la estructura de la piel en seres humanos o animales.

20 10. Composición en forma de crema tópica estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se utiliza en el tratamiento o prevención de patologías de transmisión sexual e infecciones del tracto genital en seres humanos o animales.

11. Composición en forma de crema tópica estable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se utiliza en la erradicación de infecciones naso faríngeas en portadores nasales asintomáticos en seres humanos o animales.

25