

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 843**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 47/08** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 31/343** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2010 E 10785173 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2496215**

54 Título: **Formulaciones antimicrobianas y anti-acné**

30 Prioridad:

**03.11.2009 GB 0919210**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.04.2015**

73 Titular/es:

**VENN LIFE SCIENCES HOLDINGS PLC (100.0%)  
4 Lombard Street  
London EC3V 9HD, GB**

72 Inventor/es:

**DAVIS, ADRIAN;  
DONOGHUE, GAVIN y  
EADY, ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 534 843 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

Formulaciones antimicrobianas y anti-acné

5 **Campo de la invención**

[0001] Esta invención se refiere a formulaciones antimicrobianas y anti-acné.

**Antecedentes de la invención**

10

[0002] El ácido úsnico es un derivado dibenzofurano de origen natural que se puede aislar a partir de varias especies de líquenes, en particular *Usnea*. También se conoce como usneína, ácido usnínico y 2,6-diacetil-7,9-dihidroxi-8,9b-dimetil-1,3(2H,9bh)-dibenzofurandiona.

15 [0003] El ácido úsnico se sabe que posee actividad antimicrobiana, incluso contra bacterias Gram positivas y ciertos hongos. También se cree que posee actividad anti-inflamatoria y analgésica. El ácido y sus sales (en particular el usnato de sodio) se han utilizado en productos farmacéuticos, cosméticos y perfumes, ambos como principios activos y como conservantes.

20 [0004] Aunque se ha observado que los usnatos son potentes contra propionibacterias tales como *P. acnes*, que están implicados en el acné inflamatorio, su tamaño y puntos de fusión relativamente altos tienden a reducir su capacidad de penetración en la piel, y a su vez su eficacia terapéutica cuando se aplican *in vivo* por vía tópica. Por lo tanto, la formulación de un usnato para su uso antimicrobiano tópico, en particular, para tratar el acné, presenta algunos desafíos, entre ellos la necesidad de dirigir el principio activo a los infundíbulos de los folículos pilosebáceos, donde las propionibacterias residen y ayudar a su penetración en la piel. Idealmente, el principio activo debe ser formulado para penetrar a través de todas las capas del estrato córneo.

25 [0005] Una dificultad adicional que acompaña a la formulación de usnatos es su baja solubilidad en disolventes más comunes. Su mala capacidad de penetración en la piel significa que deben ser formuladas en concentraciones relativamente altas para la administración tópica, sin embargo, hay pocos materiales capaces de solubilizar usnatos en las concentraciones necesarias.

30 [0006] El documento US2008/0233145 A1 divulga composiciones farmacéuticas de *Usnea barbata* y el uso de las mismas para el tratamiento de enfermedades de la piel. El documento EP1374903 A1 divulga composiciones farmacéuticas para la prevención del desarrollo y la progresión de enfermedades micóticas de la superficie de la piel. Las composiciones divulgadas en el documento EP1374903 comprenden deo-usnato.

35 [0007] Es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación nueva que contenga ácido úsnico o usnato, que sea adecuada para la aplicación tópica a la piel como un agente antimicrobiano y, en particular, para tratar el acné.

40

**Afirmaciones de la invención**

45 [0008] Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación antimicrobiana y/o anti-acné que contiene o bien ácido úsnico o un usnato, junto con: (a) un disolvente primario o un sistema de disolventes en el que el ácido úsnico o el usnato está al menos parcialmente disuelto; (b) un glicol y (c) un componente hidrófobo (c) seleccionado de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y mezclas de los mismos, en la que la formulación está en la forma de un líquido y contiene 1% p/p o menos de agua.

50 [0009] La formulación también puede contener (d) un derivado alquilenglicol, en particular, Transcutol™.

[0010] Esta combinación de excipientes ha sido diseñada específicamente para mejorar la penetración del principio activo ácido úsnico o usnato en la piel, así como para solubilizar el principio activo en concentraciones terapéuticamente eficaces. La combinación también está diseñada para ser miscible con sebo. El principio activo está al menos parcialmente solubilizado en el disolvente primario o en el sistema de disolvente (a). Los componentes (b) y (c) se utilizan, respectivamente, como co-potenciadores del coeficiente de reparto y del coeficiente de difusión: pueden ayudar a optimizar el reparto del principio activo entre la formulación y el estrato córneo, y su difusión dentro del estrato córneo.

55 [0011] Para su uso como un agente antimicrobiano tópico, en particular, para tratar el acné, un principio activo debe dirigirse a los infundíbulos de los folículos pilosebáceos. Se puede llegar a estos sitios de destino por dos rutas: la difusión radial a través del estrato córneo y la administración directa por los conductos foliculares. La interacción entre las dos rutas durante la administración del fármaco depende de la fisicoquímica del principio activo en cualquier caso dado, pero para las formulaciones de ácido úsnico y usnato, la penetración a través del estrato córneo es probable que sea importante. También se cree ahora que la miscibilidad de la formulación con el sebo

65

puede ayudar a optimizar la administración global.

**[0012]** En la aplicación tópica a la piel, los niveles de los componentes (b) y (c) presentes en el estrato córneo pueden ser mayores que si los dos componentes se administran individualmente en las mismas cantidades. Por lo tanto, parece que hay una interacción sinérgica entre los dos componentes, lo que puede conducir a una mayor penetración en la piel para la formulación de la invención.

**[0013]** Si está presente, el derivado de alquilenglicol (d) puede actuar como un co-potenciador adicional del coeficiente de reparto, aunque generalmente más débil que el glicol (b). También puede aumentar la miscibilidad del glicol y el componente hidrófobo (c), por lo que es posible incluir concentraciones más altas de (c) si es necesario. Por otra parte, se puede utilizar para ayudar a disolver el ácido úsnico o el usnato: en otras palabras, se puede complementar el disolvente primario o el sistema de disolvente (a). Así, la concentración del componente (d) puede depender de la naturaleza y la concentración del componente (a).

**[0014]** El principio activo ácido úsnico o usnato está presente adecuadamente en la mezcla de los componentes (a) a (d) a una concentración que está en o cerca (es decir, al menos 80 o 85 o 90 o 95% de, por ejemplo de 80 a 95 % de o de 80 a 90% de) la saturación. Esto puede aumentar la tendencia del principio activo a la separación de la formulación y en la piel, y en general una solución saturada o sobresaturada puede ayudar a optimizar la administración del principio activo disuelto a la piel. Sin embargo, en algunos casos el principio activo puede estar presente en la mezcla de (a) a (d) al 50% o más de su concentración saturada. Dado que las soluciones (super)saturadas pueden ser inestables durante períodos más largos de almacenamiento, en particular si se exponen a cambios de temperatura, puede ser ventajoso lograr el grado deseado de saturación mediante la formulación del principio activo en una concentración inicialmente ligeramente inferior para permitir la pérdida de disolventes volátiles durante el almacenamiento.

**[0015]** La concentración del principio activo que constituye la saturación dependerá de las naturalezas y las concentraciones de los otros componentes de la formulación. Se puede determinar de manera convencional para cualquier combinación seleccionada de los componentes. Por ejemplo, el principio activo se puede añadir a la combinación elegida de los componentes a un nivel que es claramente superior a su límite de solubilidad (como se evidencia por un grado de precipitación del principio activo). El exceso, principio activo sin disolver, se puede eliminar a continuación de la formulación por filtración, después de lo cual la formulación se puede ensayar para determinar la concentración del principio activo restante. Esta concentración representará el nivel en el que la formulación está saturada con el principio activo.

**[0016]** El componente hidrófobo (c) también está presente adecuadamente en una concentración que está en o al menos cerca (es decir, al menos 80 o 85% de, o al menos 90 o 95 o 98% de) la saturación, lo cual se basa en su concentración en la formulación global (es decir, generalmente en los componentes (a), (b) y si está presente (d)). Esto puede aumentar la tendencia del componente hidrófobo a la separación de la formulación, con el ácido úsnico o usnato, y en la piel. Una vez más, puede ser deseable conseguir el grado deseado de saturación mediante la formulación del componente (c) a una concentración inicialmente ligeramente inferior para permitir cambios durante el almacenamiento. La concentración del componente (c), que constituye la saturación se puede determinar de la manera descrita anteriormente, y de nuevo dependerá de las naturalezas y las concentraciones de los otros componentes de la formulación.

**[0017]** Por lo tanto, un método para el diseño de una formulación de acuerdo con la invención es comenzar con una concentración de ácido úsnico o usnato deseada y luego identificar una combinación de los componentes (a) a (d) en la que la concentración de ácido úsnico o usnato representa un sistema saturado o casi saturado. Las naturalezas y las concentraciones de los componentes (a) y en su caso (d) se pueden ajustar con el fin de modificar la solubilidad del principio activo y/o el componente (c).

**[0018]** Se cree, aunque sin pretender quedar ligado a esta teoría, que los componentes (a) a (d), en particular cuando están presentes en los intervalos de concentración preferidos mencionados a continuación, pueden actuar juntos sinérgicamente para ayudar a la penetración del ácido úsnico o usnato en la piel. Además sus proporciones relativas pueden ser elegidas para permitir una concentración relativamente alta del principio activo que se transporte en la formulación.

**[0019]** En una formulación de acuerdo con la invención, el disolvente primario o sistema de disolvente (a) puede ser cualquier fluido o mezcla de fluidos en la que el ácido úsnico o sal usnato puede estar al menos parcialmente disuelto. La elección del disolvente dependerá del uso pretendido de la formulación y de su forma física deseada, así como de las naturalezas y las concentraciones de los otros componentes presentes y la concentración requerida de ácido úsnico o usnato en la formulación global. Puede ser volátil o no volátil, acuosa o no acuosa.

**[0020]** El sistema de disolvente puede comprender una mezcla de dos o más disolventes. Como se describió anteriormente, puede contener un derivado alquilenglicol tal como Transcutol™.

- 5 **[0021]** El ácido úsnico y los usnatos pueden ser poco solubles en muchos disolventes comúnmente disponibles. Los disolventes que son de uso en una formulación de acuerdo con la invención son generalmente aquellos que son capaces de disolver 1% p/p o más del correspondiente principio activo, o los que son capaces de disolver 2 o 3 o 4 o 5% p/p o más. Ejemplos de disolventes primarios adecuados incluyen isosorbida de dimetilo (DMI); cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona, butanona y 3-pentanona; alcoholes tales como etanol, fenoxietanol, alcohol isopropílico, 1-metoxi-2-propanol, alcohol bencílico y alcohol tetrahidrofurfurílico; polialquilenglicoles, en particular polietilenglicoles tales como PEG 200, PEG 300 y PEG 400; otros glicoles tales como hexaetilenglicol; ésteres polialcoxilados (en particular polietoxilados); propilen fenoxitol; dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).
- 10 **[0022]** Ejemplos de ésteres polialcoxilados adecuados incluyen estearatos e hidroxistearatos de polialquileglicol, tales como Solutol® HS 15 (PEG-15-hidroxistearato). También incluyen ésteres polialcoxilados de glicerilo (también conocidos como glicéridos polialcoxilados), tales como los ésteres Glycerox™ (por ejemplo Glycerox™ 767) y Labrasol™. En una realización, el éster polialcoxilado es Labrasol™.
- 15 **[0023]** Un sistema de disolvente primario (a) puede incluir una mezcla de dos o más de los disolventes anteriores. Por ejemplo, se puede utilizar como sistema de disolvente una mezcla de DMI y etanol (tal como una mezcla 1:1).
- 20 **[0024]** En una realización de la invención, el componente (a) puede ser seleccionado de DMI, alcohol bencílico, butanona, 3-pentanona, acetona, alcohol tetrahidrofurfurílico (THFA), fenoxietanol y mezclas de los mismos. Se puede seleccionar de DMI, alcohol bencílico, butanona y mezclas de los mismos, todos los cuales son capaces de disolver usnato de cobre, por ejemplo, hasta más de 2,5% p/p. En algunos casos, puede ser preferible evitar disolventes volátiles tales como acetona.
- 25 **[0025]** En una realización, el componente (a) se selecciona de DMI, butanona, fenoxietanol, THFA y mezclas de los mismos. En una realización se selecciona de DMI, butanona y mezclas de los mismos. En una realización es DMI, en particular cuando el principio activo es usnato de cobre, ya que el usnato de cobre parece ser más soluble en DMI que en muchos otros disolventes comunes. DMI también puede mejorar la separación del principio activo del componente (a).
- 30 **[0026]** Sorprendentemente, se ha observado que cuando un disolvente primario tal como los enumerados anteriormente se añade a los componentes (b) y (c), y, en particular, a una mezcla de los componentes (b) a (d), el resultado puede ser un aumento mayor de lo esperado en la capacidad del sistema en su conjunto para solubilizar un principio activo como el ácido úsnico o el usnato. En otras palabras, la adición de una concentración relativamente baja de un disolvente (a), a una mezcla de (b) y (c) o de (b), (c) y (d), puede producir un aumento mayor de lo esperado en la cantidad del principio activo que la formulación puede llevar. Esto es ventajoso en el caso del ácido úsnico y los usnatos, los cuales como se describió anteriormente a menudo necesitan ser aplicados en dosis relativamente altas en las formulaciones tópicas.
- 35 **[0027]** El glicol (b) tiene adecuadamente un peso molecular de 200 o menos, o de 150 o 100 o menos. Se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de etilenglicoles y propilenglicoles, tales como monoetilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, monopropilenglicol, 1,3-propilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol y mezclas de los mismos. Otros glicoles adecuados incluyen 1,2-propanodiol; 1,4-butanodiol; 2,3-butanodiol; 1,3-butanodiol; 1,5-pentanodiol; 1,2-pentanodiol; butilenglicol; pentilenglicol; 1,2-hexilenglicol; neopentilglicol y sus mezclas. El componente (b) puede ser un monoalquilenglicol o dialquilenglicol, por ejemplo un mono- o di-(alquilen C1-C6 o C2-C4)glicol, en particular un mono- o di-etilenglicol o propilen glicol.
- 40 **[0028]** En una realización, el glicol (b) se selecciona de etilenglicoles, propilenglicoles y butilenglicoles y mezclas de los mismos; o de propilenglicoles y butilenglicoles y mezclas de los mismos. En una realización, el glicol (b) se selecciona de mono-propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butanodiol y mezclas de los mismos. En una realización es un propilenglicol, por ejemplo, seleccionado de mono-propilenglicol, dipropilenglicol y mezclas de los mismos. En una realización, es mono-propilenglicol. En una realización, es el 1,3-butanodiol (butilenglicol).
- 45 **[0029]** El componente hidrófobo (c) se selecciona de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y mezclas de los mismos. En una realización, es un alcohol graso o éster de ácido graso. En otra realización, es un éster de ácido graso, que tiende a tener una menor solubilidad en el componente de glicol (b) y, por lo tanto, puede ser más adecuado - particularmente si un agente solubilizante fuerte, tal como Transcutol™ se incluye en la formulación - para lograr la saturación deseada del lípido. La cadena lateral grasa de un componente (c) puede, por ejemplo, tener de 8 a 28 átomos de carbono, o (en particular para una cadena lateral insaturada) de 14 a 24 átomos de carbono, o de 10 a 20 o 12 a 18 átomos de carbono; puede ser de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. En una realización, es una cadena de alquilo lineal. En una realización, es una cadena de alquilo saturada.
- 50 **[0030]** Los ácidos grasos adecuados incluyen los ácidos caprílico, nonanoico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, linolénico, linoleico, oleico, eicosapentaenoico,
- 55 **[0030]** heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, linolénico, linoleico, oleico, eicosapentaenoico,
- 60 **[0030]** heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, linolénico, linoleico, oleico, eicosapentaenoico,
- 65 **[0030]** heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, linolénico, linoleico, oleico, eicosapentaenoico,

araquidónico, erúxico y ácidos docosahexaenoico y mezclas de los mismos. Alcoholes grasos adecuados incluyen octanol, nonanol, 1-decanol, undecanol, dodecanol (alcohol laurílico), 1-tetradecanol, alcohol cetil (palmitilo), alcohol estearílico, alcohol araquidónico, doconasol, octanosol, alcohol oleílico, alcohol linolílico y mezclas de los mismos. Adecuadamente, ésteres de ácidos grasos incluyen, octanoatos, nonanoatos, decanoatos, lauratos, miristatos, 5 palmitatos, estearatos, araquidatos, docosatos, octanoatos, oleatos, linoleatos, y mezclas de los mismos. El éster puede en particular ser seleccionado de ésteres de isopropilo y propilenglicol, más particularmente los ésteres de isopropilo, por ejemplo de ácidos grasos C12 a C18.

**[0031]** En una realización, el ácido graso se selecciona de los ácidos caprílico, nonanoico, cáprico, láurico, mirístico, 10 palmítico, esteárico, araquídico, behénico, linolénico, linoleico, oleico, eicosapentaenoico, araquidónico, erúxico y docosahexaenoico y mezclas de los mismos. En una realización, el alcohol graso se selecciona entre octanol, dodecanol, 1-tetradecanol, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidónico, alcohol oleílico, alcohol linolílico y mezclas de los mismos; puede ser, por ejemplo dodecanol (alcohol láurico). En una realización, el éster de ácido graso se selecciona de octanoatos, lauratos, miristatos, palmitatos, estearatos, araquidatos, octanoatos, oleatos, 15 linoleatos, y mezclas de los mismos; o de miristatos, palmitatos y sus mezclas.

**[0032]** En una realización, el componente (c) es un palmitato, por ejemplo, palmitato de isopropilo (PIP). En una realización, es un miristato, por ejemplo, miristato de isopropilo. En una realización, se selecciona de palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, dodecanol y mezclas de los mismos. En otra realización, se selecciona de 20 palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo y mezclas de los mismos. En una realización adicional es el palmitato de isopropilo.

**[0033]** En una realización, puede ser preferible que el componente (c) no sea una sal metálica de ácido graso.

25 **[0034]** El derivado alquilenglicol (d), si está presente, puede ser un éter de alquilenglicol. Puede ser un derivado de etilenglicol o propilenglicol, en particular un derivado de etilenglicol. Puede ser un derivado monoalquilenglicol o dialquilenglicol (por ejemplo un éter), en particular un derivado monoetilenglicol o dietilenglicol. En una realización es un derivado dialquilenglicol.

30 **[0035]** Cuando el componente (d) es un éter alquilenglicol, el componente éter puede ser, por ejemplo, un éter C1 a C6 o un éter C1 a C4, o un éter C1 a C3 éter, o un éter C2 a C4.

**[0036]** Derivados de alquilenglicol adecuados incluyen etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol monoisopropil éter, etilenglicol monobutil éter, etilenglicol monofenil éter, 35 etilenglicol monobencil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monopropil éter, dietilenglicol mono-n-butil éter, diisopropilenglicol etil éter y mezclas de los mismos.

**[0037]** El derivado alquilenglicol (d) puede ser seleccionado de etilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monoetil éter (Transcutol™, un potenciador de la penetración ampliamente disponible), dietilenglicol monometil éter, etilenglicol 40 monoetil éter y mezclas de los mismos. En una realización se selecciona de etilenglicol monobutil éter, Transcutol™, dietilenglicol monometil éter y mezclas de los mismos. En una realización, se selecciona de etilenglicol monobutil éter, Transcutol™ y mezclas de los mismos. En una realización es un dietilenglicol éter. Puede ser, en particular Transcutol™.

45 **[0038]** El propósito del componente (d) es ayudar a solubilizar el principio activo ácido úsnico o usnato; también puede funcionar como un promotor del coeficiente de reparto, aumentando la transferencia del principio activo de la formulación en la piel. Adecuadamente, el componente (d) tiene una polaridad intermedia a la del glicol (b) y el componente hidrófobo (c). Adecuadamente, es capaz de disolver 1% p/p o más del ácido úsnico o usnato activo, o 2 50 o 3 o 4 o 5% p/p o más.

**[0039]** Cada uno de los componentes (a) a (d) es adecuadamente farmacéuticamente aceptable, y/o aceptable para su uso cosmético.

**[0040]** La concentración del ácido úsnico o usnato en la formulación es adecuadamente al menos 0,05% p/p, o al 55 menos 0,1 o 0,5% p/p, o al menos 0,8 o 1% p/p. Puede ser de hasta 5% p/p, o hasta 4 o 3 o 2% p/p. En los casos, por ejemplo, para las formulaciones "que se eliminan con el lavado", que puede ser de hasta 10 o 9 o de 8 o 7% p/p. En una realización, es aproximadamente el 1% p/p. La naturaleza y cantidad del disolvente primario o sistema de disolvente (a) - y, si procede del derivado alquilenglicol (d) - idealmente debe ser elegido de forma que el principio activo se encuentre saturado o cerca de la saturación en la mezcla de los componentes (a) a (d), como se describió 60 anteriormente.

**[0041]** La concentración del componente (a) en la formulación puede ser de 10% p/p o más, o 12 o 14 o 15 o en los casos 20 o 25 o 28 o 30% p/p o más. Puede ser de hasta 60 o 50 o 40 o 35 o 30 o 25 o 20% p/p, por ejemplo, de 10 a 60% p/p o de 20 a 50% p/p o de 30 a 40% p/p. Sin embargo, cuando el componente (a) es DMI, su concentración 65 en la formulación debe ser de hasta 40% p/p o hasta 35 o 30% p/p; este puede ser, por ejemplo, de 5 a 40% p/p o

más, o de 5 a 35% p/p, o de 10 a 40 o 35% p/p.

**[0042]** La concentración del glicol (b) en la formulación puede ser de 10% p/p o más, o 20 o 30% p/p o más, o 35 o 40% p/p o más. Puede ser de hasta 60 o 55 o 50 o 45 o 40% p/p, por ejemplo de 10 a 60% p/p o de 20 a 50% p/p o de 30 a 40% p/p.

**[0043]** La concentración del componente (c) en la formulación puede ser de 1% p/p o más, o 3 o 3,5 o 4 o 4,5 o 5 o 6% p/p o más. Puede ser de hasta 15 o 10 o 8 o 6 o 5% p/p, por ejemplo de 1 a 15% p/p o de 5 a 10% p/p o de 6 a 8% p/p.

10

**[0044]** Si está presente, la concentración del derivado alquilenglicol (d) en la formulación puede ser de 10% p/p o más, o 15 o 20 o 25 o 30 o 35% p/p o más. Puede ser de hasta 60 o 50 o 40 o 35 o 30 o 25 o 20% p/p, por ejemplo, de 10 a 60% p/p o de 20 a 50% p/p o de 30 a 40% p/p.

15 **[0045]** En una realización, las concentraciones combinadas de los componentes (b) a (d) en el total de la formulación es mayor que 40% p/p.

**[0046]** Para cualquier conjunto elegido de los componentes (a) a (d), los coeficientes de concentración adecuados pueden determinarse a partir de los diagramas de fase, asegurándose que, como se describió anteriormente, tanto el principio activo como el componente hidrófobo están presentes en o cerca de sus niveles de saturación. Idealmente, las relaciones también se eligen de modo que la concentración del principio activo esté en un nivel eficaz como antimicrobiano en la formulación resultante. Cada componente y su concentración relativa se pueden elegir adecuadamente a fin de optimizar su tasa de administración probable en la aplicación tópica, y por lo tanto, para aumentar la sinergia entre los componentes para aumentar la administración del principio activo ácido úsnico o usnato.

**[0047]** Los componentes (a) a (d) se pueden combinar con otros excipientes estándar, que pueden ser seleccionados con el fin de dar a la formulación una forma física deseada. La formulación puede incluir, por ejemplo, uno o más tensioactivos. Puede contener uno o más agentes espesantes o gelificantes. En particular, si se va a formular como una crema, se puede incluir uno o más tensioactivos y una o más ceras. En particular, si se va a formular como un spray o gel, puede incluir un disolvente volátil y un polímero espesante. Puede formularse como un parche para la piel, en el que un sustrato adecuado se impregna o se recubre con la formulación.

**[0048]** Un agente espesante o gelificante, si está presente, puede ser un agente espesante a base de celulosa tales como etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa o una carboximetil celulosa. Tales agentes pueden ser utilizados en forma de una sal (preferentemente farmacéuticamente aceptable) tal como por ejemplo la sal de sodio. El agente espesante puede ser un agente espesante polimérico tal como un carbómero, que normalmente será un homopolímero de ácido acrílico, reticulado con un éter de alilo. En una realización, el agente espesante es un espesante a base de celulosa, en particular, hidroxipropilcelulosa (HPC), que está disponible por ejemplo como Klucel™. Un agente espesante o gelificante puede estar presente en la formulación a una concentración de 0,2% p/p o mayor, o 0,5 o 0,75 o 1% p/p o más. Puede estar presente en una concentración de hasta 5 o 4 o 3 o 2% p/p, por ejemplo, de 0,5 a 5% p/p o 0,75 a 3% p/p o de 1 a 2% p/p, tal como aproximadamente 2% p/p.

45 **[0049]** Una formulación de acuerdo con la invención contiene, como agente activo, ya sea ácido úsnico o una sal de usnato. El ácido úsnico se puede utilizar en cualquiera de sus formas tautoméricas. Se puede utilizar en la forma de su isómero d o 1, o de una mezcla racémica. Lo mismo se aplica, haciendo los ajustes necesarios, a las sales usnato.

50 **[0050]** Una sal usnato es adecuadamente un usnato farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptable. Por ejemplo, puede ser una sal de metal. Puede ser una sal de metal alcalino tal como usnato de sodio. Puede ser usnato de cobre (generalmente usnato de cobre (II)).

**[0051]** Un usnato se puede utilizar en la forma de un solvato tal como un hidrato. Puede ser en forma de un oligómero o polímero, por ejemplo, en el que los iones metálicos se unen a más de un sitio en el ion usnato (véase, por ejemplo Takani M et al, 2002, Journal of Inorganic Biochemistry 91:139-150). Puede ser sintético o de origen natural (por ejemplo, puede ser utilizado en forma de un extracto de una fuente vegetal tal como *Usneaceae*, *Evernia*, *Parmelia* o *Cladonia*), ya que es el propio ácido úsnico.

60 **[0052]** El ácido úsnico o usnato se puede usar en la forma de un derivado. En general, un "derivado" puede ser un derivado farmacéuticamente aceptable (término que incluye aceptable para su uso veterinario). Puede ser por ejemplo una sal, complejo o solvato o una forma llamada "profármaco" o forma protegida que revierte a una forma activa del compuesto relevante en un momento apropiado en o después de la administración. En una realización de la invención, sin embargo, el ácido úsnico o el usnato está presente en forma de una molécula de ácido úsnico sin derivatizar o ion usnato dependiendo del caso.

65

**[0053]** En una realización de la invención, se selecciona el principio activo ácido úsnico o usnato a partir de ácido úsnico, usnato de sodio, usnato de cobre y mezclas de los mismos. En una realización, se selecciona de usnatos (en particular usnatos metálicos) y mezclas de los mismos, en particular usnatos de sodio y de cobre y mezclas de los mismos. En una realización, es usnato de cobre.

5

**[0054]** En una realización, puede ser preferible que la formulación no contenga DispersinB™. En una realización, puede ser preferible que la formulación no contenga extracto de hierba de San Juan. En una realización, puede ser preferible que la formulación no contenga resveratrol. En una realización, puede ser preferible que la formulación no adopte la forma de una emulsión de aceite-en-agua.

10

**[0055]** La formulación de la invención contiene 1% p/p o menos de agua, con el fin de reducir el riesgo de separación de fases entre los componentes restantes.

**[0056]** En una formulación de acuerdo con la invención, el ácido úsnico o usnato pueden estar presentes como un agente activo antimicrobiano, generalmente antibacteriano. Puede estar presente como un agente anti-acné (es decir, como un agente que es activo contra el acné (que incluye contra un síntoma y/o una causa del acné y/o en contra de uno o más microorganismos asociados con el acné)).

15

**[0057]** En el presente contexto, la actividad antimicrobiana abarca actividad contra bacterias, hongos, virus y otros microorganismos, en particular contra las bacterias. Puede ser actividad inhibidora del crecimiento o más preferiblemente biocida (es decir letal para el organismo correspondiente). La actividad antibacteriana abarca actividad tanto contra bacterias Gram positivas como contra bacterias Gram negativas anaerobias y puede comprender la actividad contra las bacterias sésiles y/o planctónicas. En el contexto de esta invención, la actividad contra una especie particular de microorganismo puede ser considerada como la actividad contra al menos una, preferiblemente dos o más, cepas de esta especie.

20

**[0058]** La actividad antimicrobiana puede ser o incluir la capacidad de alterar y/o suprimir la formación de una biopelícula por el organismo correspondiente. La alteración de la formación de biopelículas abarca cualquier efecto negativo en la capacidad de un microorganismo para formar, mantener o existir en una biopelícula y/o en una biopelícula ya formada por el organismo. Por lo tanto, puede implicar la reducción de la cantidad de una biopelícula formada previamente y/o alterar una biopelícula tal. Puede tratarse de destruir o inhibir microorganismos sésiles dentro de una biopelícula. La supresión de la formación de biopelículas abarca cualquier grado de insuficiencia (incluyendo la prevención completa) de la capacidad de un microorganismo para formar, o más generalmente co-agregar con, una biopelícula. Abarca, pues, el deterioro total o parcial, incluyendo la reducción de la cantidad y/o la resistencia de la biopelícula que el organismo es capaz de formar y/o la velocidad con la que es capaz de hacerlo. Puede implicar prevenir o reducir el crecimiento o la tasa de crecimiento de una biopelícula existente formada por el organismo.

30

35

**[0059]** Una formulación de acuerdo con la presente invención puede ser activa, de manera adecuada como un bactericida, contra bacterias Gram positivas y/o Gram negativas, en particular contra bacterias Gram positivas. Puede ser activa contra una o más propionibacterias. En particular, puede ser activa contra una o más bacterias asociadas con el acné, en propionibacterias particulares, tales como *P. acnes* y en algunos casos *P. granulosum*. Puede ser activa contra uno o más estafilococos, tales como *S. aureus*. Puede ser activa contra una o más bacterias implicadas en el olor corporal, en particular, en las axilas o los pies.

40

45

**[0060]** La formulación puede ser activa contra microorganismos, en particular bacterias y más particularmente propionibacterias y/o estafilococos, que son total o parcialmente resistentes a uno o más antibióticos, por ejemplo, los de uso clínico común. Por ejemplo, puede ser activa contra una o más cepas de bacterias resistentes a macrólidos-lincosamidas-estreptograminas (MLS) y/o resistentes a macrólidos-lincosamidas-estreptograminas-cetólidos (MLSK). Puede ser activa contra las cepas bacterianas de MRSA y/o contra otros estafilococos resistentes tales como VISA o GISA. Puede ser activa contra una o más cepas de bacterias resistentes a la eritromicina, resistentes a la clindamicina y/o resistentes a la tetraciclina, por ejemplo, cepas de *P. acnes*, el término tetraciclina aquí en referencia a la clase de antibióticos incluye, por ejemplo, minociclina y doxiciclina, así como el antibiótico específico conocido como tetraciclina.

50

55

**[0061]** La formulación de la invención es preferiblemente adecuada para la aplicación tópica a la piel. Puede ser adecuada para la aplicación tópica al cuero cabelludo y/o los ojos, en particular, los ojos. Puede ser adecuada para aplicación tópica a superficies de tejido dentro de las fosas nasales y/o las orejas, en particular, los orificios nasales. En particular puede ser adecuada para aplicación tópica a tales superficies en o sobre el cuerpo humano. Una formulación que es "adecuada para" aplicación tópica también puede estar adaptada para aplicación tópica.

60

**[0062]** Una formulación de acuerdo con la invención puede tener la forma de una loción, crema, ungüento, barniz, espuma, pasta, gel o cualquier otra forma física conocida para la administración tópica. Puede tener la forma de una solución o emulsión, en particular la primera. Puede tener la forma de un spray o aerosol (por ejemplo, para su uso nasal u oral), o de gotas (por ejemplo para su uso en los ojos o los oídos). Puede comprender una formulación que

65

es, o puede ser, aplicada a un soporte tal como una esponja, hisopo, cepillo, almohadilla, tejido, tela, trapo, parche para la piel o apósito (que incluye un vendaje, yeso, adhesivo para la piel u otro material diseñado para su aplicación a una superficie de tejido, en particular a una herida) para facilitar su administración tópica. Puede tener como objetivo el uso farmacéutico (que incluye el uso en veterinaria pero preferiblemente en el ser humano) y/o fines  
5 cosméticos u otro tipo de tratamientos no médicos (por ejemplo, para la higiene general o limpieza de la piel o para mejorar la apariencia de la piel).

**[0063]** La formulación está en la forma de un líquido, por ejemplo, una loción, crema, ungüento, barniz, espuma, pasta, gel o cualquier otro líquido viscoso o semi-viscoso, o un líquido menos viscoso, tal como podría ser utilizado  
10 en forma de aerosoles, gotas y el goteo de líquidos o aerosoles. Una formulación líquida puede en sí ser formulada como gotitas de líquido suspendidas (por ejemplo aerosolizada) dentro de otro vehículo fluido.

**[0064]** Como se describió anteriormente, la formulación puede contener, además de los componentes (a) a (d), uno o más disolventes, excipientes u otros aditivos convencionales que son adecuados para aplicación tópica o local.  
15 Cuando la formulación está destinada a la aplicación tópica a la piel, en particular para tratar el acné, ejemplos de aditivos adecuados incluyen emolientes, perfumes, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes gelificantes y agentes tensioactivos. Para el tratamiento del acné, sin embargo, puede ser preferible que la formulación no contenga un emoliente.

**[0065]** Tal formulación puede contener además agentes activos adicionales, tales como agentes antimicrobianos (en particular, antibacterianos). Por ejemplo, puede contener uno o más agentes seleccionados de agentes anti-acné, agentes queratolíticos, comedolíticos, agentes capaces de normalizar la función de los queratinocitos y/o los sebocitos, antiinflamatorios, antiproliferativos, antibióticos, anti-andrógenos, agentes seboestáticos/sebosupresores, anti-pruríticos, inmunomoduladores, agentes que promueven la curación de heridas, agentes antimicrobianos  
25 adicionales y sus mezclas; puede contener en lugar de o además de uno o más agentes seleccionados de filtros solares, cremas hidratantes, emolientes y mezclas de los mismos.

**[0066]** Un agente antimicrobiano adicional puede ser seleccionado de biocidas, desinfectantes, antisépticos, antibióticos, bacteriófagos, enzimas, anti-adhesinas, inmunoglobulinas, antioxidantes antimicrobianos activos y  
30 mezclas de los mismos; puede ser activo como un bactericida, en particular contra los estafilococos y/o propionibacterias. No obstante, puede ser preferible que el ácido úsnico o usnato sea el único agente activo en la formulación, o al menos el único agente activo antimicrobiano o antibacteriano y/o el único agente activo anti-acné.

**[0067]** La formulación puede contener uno o más agentes que se dirigen o controlan la liberación del principio(s)  
35 activo(s) en el sitio de administración pretendido, por ejemplo, para dirigirse a un sitio y/o momento de administración deseados. Dichos agentes pueden, por ejemplo, dirigir el principio(s) activo(s) a la piel o a los folículos de la piel o a las fosas nasales anteriores (siendo estas últimas especialmente adecuadas cuando la formulación se usa como tratamiento preventivo contra estafilococos). Estos pueden retrasar o controlar la liberación del principio activo(s) en un periodo de tiempo determinado. La formulación puede contener uno o más agentes  
40 tensioactivos, en particular, cuando están destinados para su uso en el tratamiento de superficies, por ejemplo, para limpiar instrumentos o zonas de trabajo, en particular, contra los estafilococos.

**[0068]** Cuando la formulación es para su uso en el tratamiento de una infección ocular, puede tener la forma de una crema o ungüento, o de gotas para los ojos, o de un enjuague de los ojos. Tales formulaciones son generalmente  
45 acuosas. Cuando la formulación es para su uso en el tratamiento del olor corporal, puede contener un desodorante tal como una sal de aluminio o de aluminio-circonio. Puede tener forma de un aerosol, o de un desodorante roll-on o de "barra" del tipo conocido, que contiene vehículos y excipientes líquidos o sólidos convencionales apropiados. La formulación puede contener uno o más perfumes.

**[0069]** Una formulación de acuerdo con la invención se puede incorporar en, y por lo tanto aplicar en forma de, otro producto tal como un cosmético, una preparación para el cuidado de la piel o del cabello (por ejemplo, un limpiador de la piel, tónico o crema hidratante, o un champú, acondicionador, mousse para el peinado o gel o spray para el  
50 cabello), un desodorante o antitranspirante, una preparación para la limpieza (por ejemplo, para el lavado de manos o facial), una preparación farmacéutica (que incluye para su uso veterinario), una preparación cosmética, un producto de tocador (por ejemplo un producto para añadir al baño o la ducha o un jabón), o un producto para  
55 lavandería o para el tratamiento de tejidos. La formulación puede estar o ser incorporada a un producto de tratamiento para la piel permanente o eliminada con el lavado.

**[0070]** La invención proporciona así, de acuerdo con un segundo aspecto, un producto que incorpora una  
60 formulación antimicrobiana y/o anti-acné de acuerdo con el primer aspecto.

**[0071]** Una formulación de acuerdo con la invención puede comercializarse con una indicación de que tiene actividad antimicrobiana (en particular antibacteriana) y/o anti-acné o actividad antimicrobiana y/o anti-acné mejorada. La comercialización de tal formulación puede incluir una actividad seleccionada de (i) que encierra la  
65 formulación en un recipiente o envase que comprende la indicación pertinente; (ii) el envasado de la formulación con

- un prospecto, que comprende la indicación; (iii) proporcionar la indicación en una publicación que describe la formulación y (iv) proporcionar la indicación en un anuncio transmitido, por ejemplo, en la radio, la televisión o internet. La actividad se puede atribuir, en tal indicación, al menos en parte a la presencia del ácido úsnico o usnato y/o a la de uno o más de los componentes (a) a (d). La invención puede implicar la evaluación de la actividad de la formulación durante o después de su preparación, por ejemplo, contra uno o más de los patógenos mencionados a continuación. Puede implicar la evaluación de la actividad antes y después de la incorporación del ácido úsnico o usnato o uno cualquiera de los componentes (a) a (d), por ejemplo, con el fin de confirmar que el componente relevante contribuye a la actividad antimicrobiana o anti-acné de la formulación.
- 5
- 10 **[0072]** También se divulga un método para preparar una formulación antimicrobiana o anti-acné, cuyo método implica mezclar conjuntamente el ácido úsnico o usnato y los componentes (a) a (c) como se define anteriormente, opcionalmente con el componente (d). En una realización, el ácido úsnico o usnato está al menos parcialmente solubilizado en el disolvente primario o sistema de disolvente (a), junto con el componente (d) si es apropiado y después se añade a los componentes (b) y (c). Los componentes (b) y (c) se pueden mezclar previamente o se
- 15 pueden añadir secuencialmente al principio activo solubilizado, por ejemplo, el componente (b), seguido por el componente (c). En una realización alternativa, el ácido úsnico o usnato está al menos parcialmente solubilizado en una mezcla de los componentes (a), (b) y en su caso (d), seguido de la adición del componente (c).
- [0073]** Después de que el ácido úsnico o usnato se ha añadido al componente (a) (y si procede el componente apropiado (d)), puede ser necesario filtrar la mezcla para eliminar el principio activo sin disolver.
- 20
- [0074]** Una vez que el ácido úsnico o usnato se ha mezclado con los componentes (a) a (d), se puede añadir un espesante o gelificante.
- 25 **[0075]** De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona una formulación de acuerdo con el primer aspecto, para su uso en el tratamiento de un trastorno que afecta al cuerpo humano o animal, trastorno que es causado, transmitido por y/o exacerbado por (en particular causado o transmitido por) la actividad microbiana. La actividad puede ser en particular actividad bacteriana, más particularmente actividad estafilocócica o propionibacteriana.
- 30 **[0076]** En el contexto de la presente invención, el tratamiento de un trastorno abarca tanto al tratamiento terapéutico como profiláctico, ya sea de un trastorno infeccioso como no infeccioso, ya sea en un ser humano o animal, pero en particular un ser humano. Puede implicar la erradicación total o parcial del trastorno, la eliminación o mejora de los síntomas asociados, deteniendo el desarrollo posterior de la enfermedad, y/o la prevención de, o la reducción del riesgo de, posterior ocurrencia del trastorno. Por lo general implicará el uso del ácido úsnico o usnato como agente antimicrobiano y/o anti-acné. Puede implicar el tratamiento profiláctico de cualquier zona del cuerpo, en particular de la piel o los orificios nasales o los oídos o cualquier otra superficie epitelial o mucosal, contra las infecciones microbianas, en particular contra las infecciones estafilocócicas tales como los asociados con MRSA.
- 35 **[0077]** El tratamiento de un trastorno también abarca la prevención o reducción de riesgo de, difusión o transmisión del trastorno, por ejemplo de una persona a otra. En este contexto, la formulación de la invención puede ser utilizada como desinfectante contra el microorganismo relevante, por ejemplo, para la antisepsia de la piel y/u otras partes apropiadas del cuerpo o para la desinfección general de superficies en un área que se cree que está contaminada con, o en riesgo de contaminación con el organismo. Se puede utilizar para tratar un brote de un patógeno particular, por ejemplo, un patógeno nosocomial tal como *S. aureus* (incluyendo cepas resistentes tales como MRSA, VISA o GISA).
- 40 **[0078]** El tratamiento puede implicar el uso de la formulación para tratar un trastorno que es causado, transmitido y/o exacerbado por (en particular causado o transmitido por) la formación de biopelículas microbianas. La biopelícula puede en particular estar formada por una bacteria, tal como *Propionibacterium acnes*.
- 45 **[0079]** El tratamiento normalmente se administra por vía tópica o local.
- [0080]** En una realización del tercer aspecto de la invención, la formulación es para el uso contra una o más bacterias asociadas con infecciones de la piel o transmitidas por la piel. Puede ser para su uso contra bacterias Gram positivas, por ejemplo, estafilococos y/o propionibacterias, en particular contra cepas de *Staphylococcus aureus* y/o *Propionibacterium acnes*. En una realización, es para el uso contra una o más bacterias asociadas al acné, tales como *P. acnes* y en algunos casos *P. granulosum*.
- 50 **[0081]** Así, en una realización, la formulación es para su uso en el tratamiento de un trastorno de la piel o de la estructura de la piel. Estos trastornos incluyen acné, eczema atópico infectado, lesiones traumáticas superficiales infectadas, infecciones de tejidos blandos, heridas, quemaduras, úlceras, foliculitis, micosis, forúnculos, abscesos, impétigo, erisipela, eritrasma, celulitis, dermatosis infectadas y otras infecciones primarias y secundarias de la piel y de la estructura de la piel. El trastorno puede ser, por ejemplo, una infección superficial de la piel o sin complicaciones susceptible de tratamiento local. Puede ser acné o una infección asociada con el mismo. Puede ser
- 60
- 65

una infección primaria o secundaria (por ejemplo dermatitis atópica infectada) debido a *S. aureus* (incluyendo MRSA) o estreptococos beta hemolíticos del grupo A tales como *S. pyogenes*. En particular, la formulación puede ser para su uso en el tratamiento de lesiones de acné o acné (por ejemplo, para reducir las cicatrices relacionadas con el acné).

5

**[0082]** El acné es una enfermedad multifactorial de los folículos pilosebáceos de la cara y el tronco superior, que se caracteriza por una variedad de lesiones inflamadas y no inflamadas, tales como pápulas, pústulas, nódulos y comedones abiertos y cerrados. Por tanto, su tratamiento puede abarcar el tratamiento (que abarca la prevención o reducción) de cualquiera de estos síntomas y las referencias a su uso como un agente anti-acné pueden ser interpretadas en consecuencia. En particular, el tratamiento del acné abarca el tratamiento (incluyendo prevención) de lesiones y/o cicatrices asociadas con el acné. También abarca la inhibición de la actividad propionibacteriana que podría causar o estar asociada de otro modo con el acné o sus síntomas. En el contexto de la presente invención, esta podría ser en particular el tratamiento de lesiones inflamadas de acné.

15 **[0083]** En general, la presente invención se utilizará para el tratamiento de los síntomas que son directamente debidos al acné en lugar de, por ejemplo, infecciones que pueden surgir como consecuencia del tratamiento del acné con otros principios activos, tales como antibióticos y/o infecciones secundarias causadas por patógenos oportunistas, que pueden surgir en la piel ya afectada por el acné. No se usará generalmente para el tratamiento de los síntomas que son similares al acné, pero que no son etiológicamente lo mismo que el acné, por ejemplo, erupciones cutáneas causadas por el tratamiento con otros medicamentos tales como inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

25 **[0084]** En lugar de o además de, la formulación puede ser para su uso contra una infección oportunista que es causada, transmitida y/o exacerbada por (en particular causada por) propionibacterias, por ejemplo, una infección asociada con un dispositivo quirúrgico permanente (una articulación protésica o catéter, por ejemplo). Puede que sea para su uso en el tratamiento de una herida infectada, quemaduras o úlceras. Puede ser para su uso contra cualquier otra infección o trastorno que implica o puede implicar propionibacterias, en particular, una infección ocular tal como endoftalmítis, o en casos de olor corporal.

30 **[0085]** En una realización, la formulación del primer aspecto de la invención puede ser para su uso en el tratamiento de una infección por estafilococos, por ejemplo, en la piel, o en las fosas nasales, los ojos o los oídos. Puede ser, en particular para su uso en un tratamiento profiláctico contra estafilococos (en particular *S. aureus*) en portadores nasales.

35 **[0086]** Según una realización adicional, la formulación puede ser para su uso en el tratamiento (que incluye la prevención) del olor corporal, en particular, el olor corporal humano, por ejemplo en las axilas o los pies. Por lo tanto, puede ser para su uso contra una o más bacterias implicadas en este trastorno, en particular diferoides aeróbicos del género *Corynebacterium* y/u otros miembros de la microflora bacteriana de la piel humana tales como propionibacterias cutáneas o estafilococos coagulasa negativo.

40

**[0087]** En una realización, la formulación puede ser para su uso en el tratamiento de una infección ocular. Puede ser utilizada, por ejemplo, en el tratamiento de la conjuntivitis debida a *Corynebacterium sp.* o en particular *S. aureus* o en el tratamiento (en particular la prevención) de endoftalmítis debida a *Propionibacterium sp.*

45 **[0088]** En una realización, la formulación puede ser para su uso en el tratamiento de una infección asociada con un dispositivo quirúrgico, prótesis o implante permanente, por ejemplo un catéter. Tal infección puede ser, por ejemplo, debida a *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativo, estreptococos o propionibacterias cutáneas. Puede estar asociada a (es decir, puede en algunos casos causar un aumento de la susceptibilidad a y/o exacerbar) otros trastornos sistémicos, tales como bacteriemia y sus secuelas, incluyendo, por ejemplo, endocarditis aguda y subaguda. Así, la formulación puede ser para su uso en el tratamiento de tales infecciones y/o trastornos asociados.

55 **[0089]** En una realización, la formulación es para el uso en el tratamiento de una dermatosis infectada, una infección de la piel, una herida infectada superficial o una quemadura o una infección de tejidos blandos. Tales trastornos pueden incluir, por ejemplo, foliculitis, furúnculos y abscesos, impétigo más habitualmente causado por *Staphylococcus aureus* y otras infecciones, incluyendo las erisipelas causadas por miembros del género *Streptococcus*, eritrasma y celulitis causada tanto por estafilococos como por estreptococos.

60 **[0090]** En una realización, puede ser para su uso en la desinfección de la piel o de otras superficies de los tejidos de la piel. En particular, podrá utilizarse para contrarrestar las bacterias del tipo mencionado anteriormente, por ejemplo *S. aureus*.

**[0091]** En una realización, la formulación es para el uso contra una o más bacterias seleccionadas entre estafilococos (en particular, *S. aureus* y en algunos casos también estafilococos coagulasa negativo tales como *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*, *S. warneri* y *S. xylosus*), propionibacterias cutáneas (en particular *P. acnes*) y miembros del género *Corynebacterium*.

65

En una realización, que es para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de acné, olor corporal e infecciones estafilocócicas.

5 **[0092]** También se divulga el uso de una formulación de acuerdo con el primer aspecto de la fabricación de un medicamento (generalmente una formulación) para el tratamiento de un trastorno que está causado por, transmitido por y/o exacerbado por (en particular, ya sea causado o transmitido por) la actividad microbiana. El trastorno puede ser seleccionado de los enumerados anteriormente en relación con el primero y tercer aspecto de la invención. Puede ser, en particular el acné. Puede ser una infección estafilocócica. El ácido úsnico o usnato generalmente se utilizan como un agente antimicrobiano y/o anti-acné en la fabricación del medicamento.

10 **[0093]** También se divulga el uso de una formulación de acuerdo con el primer aspecto para fines no terapéuticos. En una realización de este aspecto, la formulación se usa como un agente anti-acné o agente para el cuidado de la piel con fines no terapéuticos, por ejemplo, para fines cosméticos, tales como para mejorar la apariencia, sensación o el olor de la piel.

15 **[0094]** También se divulga un método para controlar el crecimiento de un microorganismo, comprendiendo el método aplicar, a un área o superficie que está infectada o sospechosa de estar infectada o susceptible de infectarse con el organismo, una formulación de acuerdo con el primer aspecto de la invención. La formulación se aplica adecuadamente por vía tópica. En particular, podrá ser aplicada a un área o superficie que está infectada con el microorganismo en cuestión. El organismo puede ser una bacteria, por ejemplo, una propionibacteria o un estafilococo.

20 **[0095]** “Controlar el crecimiento” de un organismo abarca inhibir o prevenir su crecimiento, ya sea total o parcialmente, así como la destrucción ya sea completa o parcialmente de un cultivo del organismo. También abarca la reducción del riesgo de posterior crecimiento del organismo en o sobre el área o superficie que se está tratando. Puede abarcar reducir el riesgo de transmisión del organismo del área o superficie que está siendo tratada a otra área o superficie y/o cuerpo vivo. El método de la invención por lo tanto se puede utilizar para tratar una ocurrencia existente del organismo o para evitar una posible ocurrencia posterior. Controlar el crecimiento de un microorganismo también puede abarcar la interrupción y/o la supresión de la formación de biopelículas por el organismo.

30 **[0096]** Cuando se aplica la formulación a un tejido humano o animal vivo, se puede aplicar con fines terapéuticos o con fines no terapéuticos (por ejemplo puramente cosméticos). Por lo tanto este aspecto de la invención abarca un método de tratamiento de un paciente humano o animal que padece o tiene riesgo de padecer un trastorno que está causado por, transmitido por y/o exacerbado por (en particular, ya sea causado o transmitido por) la actividad microbiana, implicando el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente (término que incluye profilácticamente) eficaz de una formulación de acuerdo con el primer aspecto de la invención. El trastorno puede ser cualquiera de los contemplados en el marco del primero al tercer aspecto, por ejemplo, el acné o una infección estafilocócica. La formulación se administra convenientemente en una cantidad antimicrobiana efectiva. Se administra adecuadamente por vía tópica.

**[0097]** De acuerdo con este aspecto de la invención, la formulación se administra adecuadamente a un paciente humano. El paciente está sufriendo el consiguiente trastorno.

45 **[0098]** A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta memoria, los términos “comprende” y “contiene” y las variaciones de las palabras, por ejemplo, “que comprende” y “comprende”, significan “incluyendo, pero no limitado a” y no excluyen otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas. Además, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario: en particular, cuando se usa el artículo indefinido, la memoria descriptiva debe entenderse como contemplando la pluralidad, así como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

50 **[0099]** Las características preferidas de cada aspecto de la invención pueden ser como se describen en relación con cualquiera de los otros aspectos. Otras características de la invención se harán evidentes a partir de los siguientes ejemplos.

55 **[0100]** Las referencias a solubilidades son, a menos que se indique lo contrario, a las mediciones a temperatura y presión estándar.

60 **[0101]** La presente invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

**Descripción detallada**Ejemplo 1

- 5 **[0102]** Se preparó una formulación de gel de acuerdo con la invención, con una base de disolvente primario volátil, utilizando los ingredientes enumerados en la Tabla 1 siguiente, en las proporciones mostradas.

Tabla 1

<b>Ingrediente</b>	<b>Función</b>	<b>% p/p</b>
Usnato de cobre	Principio activo	1,00
Transculol™	Co-promotor del coeficiente de reparto	36,95
Propilenglicol	Co-promotor del coeficiente de reparto	36,95
Palmitato de isopropilo	Co-promotor del coeficiente de difusión	4,50
Acetona	Disolvente volátil	18,60
Klucel™ HF	Agente de gelificación	2,00
Total		100,00

- 10 **[0103]** Para preparar este gel, se disolvió usnato de cobre en la mezcla de disolventes acetona, Transculol™ y propilenglicol. A continuación se añadió el palmitato de isopropilo y la mezcla se filtró para eliminar cualquier usnato sin disolver. A la solución miscible resultante se añadió Klucel™ HF y se mezcló con bajo cizallamiento; después la mezcla se dejó durante la noche para solvatar y formar un gel transparente.

15 Ejemplo 2

**[0104]** Las formulaciones de gel A y B, conteniendo ambas DMI como disolvente primario, se pueden preparar utilizando los ingredientes enumerados en la Tabla 2 a continuación. Las concentraciones de los componentes se muestran en % p/p.

20

Tabla 2

<b>Ingrediente</b>	<b>Función</b>	<b>Formulación A (% p/p)</b>	<b>Formulación B (% p/p)</b>
Usnato de cobre	Principio activo	1,00	1,00
Transculol™	Co-promotor del coeficiente de reparto	31,53	32,00
Propilenglicol	Co-promotor del coeficiente de reparto	45,06	45,10
Palmitato de isopropilo	Co-promotor del coeficiente de difusión	5,41	4,9
DMI	Disolvente no volátil; co-promotor del coeficiente de reparto	15,00	15,00
Klucel™ HF	Agente de gelificación	2,00	2,00
Total		100,00	100,00

- 25 **[0105]** Estos geles se pueden preparar usando un método análogo al del Ejemplo 1, el usnato de cobre se disuelve inicialmente en la mezcla de disolventes DMI, Transculol™ y propilenglicol. Una vez más, tanto el usnato de cobre como el palmitato de isopropilo están presentes en, o cerca de, la saturación en las formulaciones generales.

Ejemplo 3

- 30 **[0106]** Una tercera formulación de gel a base de DMI se preparó utilizando los ingredientes enumerados en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

<b>Ingrediente</b>	<b>Función</b>	<b>% p/p</b>
Usnato de cobre	Principio activo	1,00
Transcutol™	Co-promotor del coeficiente de reparto	17,63
Propilenglicol	Co-promotor del coeficiente de reparto	44,08
Palmitato de isopropilo	Co-promotor del coeficiente de difusión	5,29
DMI	Disolvente no volátil; co-promotor del coeficiente de reparto	30,00
Klucel™ HF	Agente de gelificación	2,00
Total		100,00

5 **[0107]** Este gel se preparó usando el mismo método que el del Ejemplo 2. El usnato de cobre y el palmitato de isopropilo, estaban presentes en, o cerca de, los niveles de saturación.

10 **[0108]** Las formulaciones de los Ejemplos 1 a 3 son todas adecuadas para la aplicación tópica a la piel, por ejemplo como agentes antimicrobianos y/o anti-acné. En los cuatro casos, una dosis terapéuticamente eficaz del principio activo usnato puede solubilizarse con éxito, a pesar de la relativamente mala solubilidad de este compuesto en disolventes más comunes. Además, la inclusión del glicol, Transcutol™ y palmitato puede mejorar significativamente la velocidad a la que el principio activo se separa de la formulación y se difunde en la piel, tras la aplicación tópica, lo que aumenta significativamente la cantidad de usnato que puede alcanzar el sitio diana.

#### Ejemplo 4

15 **[0109]** Formulaciones de gel alternativas 4A a 4J, de conformidad con la invención, se prepararon utilizando los ingredientes enumerados en la Tabla 4 siguiente. Las cifras citadas en la tabla son porcentajes en peso de los distintos componentes de las formulaciones.

Tabla 4

<b>Ingrediente</b>	<b>4A</b>	<b>4B</b>	<b>4C</b>	<b>4D</b>	<b>4E</b>	<b>4F</b>	<b>4G</b>	<b>4H</b>	<b>4I</b>	<b>4J</b>
Usnato de cobre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Transcutol™	32	32	32	32	32	0	0	0	32	32
Etilenglicol monobutil éter	0	0	0	0	0	32	0	0	0	0
Dietilenglicol monometil éter	0	0	0	0	0	0	32	0	0	0
Etilenglicol monoetil éter	0	0	0	0	0	0	0	32	0	0
Propilenglicol	5,1	0	0	45,1	45,1	45,1	45,1	45,1	45,1	45,1
Dipropilenglicol	0	45,1	0	0	0	0	0	0	0	0
1,3-butanodiol	0	0	45,1	0	0	0	0	0	0	0
Palmitato de isopropilo	4,9	4,9	4,9	0	0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
Miristato de isopropilo	0	0	0	4,9	0	0	0	0	0	0
Alcohol láurico	0	0	0	0	4,9	0	0	0	0	0
DMI	0	15	15	15	15	15	15	15	0	0
Butanona	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fenoxietanol	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0
THFA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15
Klucel™ HF	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

25 **[0110]** En los Ejemplos 4A, 4I y 4J, se utilizan como disolventes primarios butanona, fenoxietanol y THFA, respectivamente, para el usnato de cobre, en lugar de la DMI usada en los Ejemplos 2A y 2B. En los Ejemplos 4B y 4C, se usaron dipropilenglicol y 1,3-butanodiol como componentes glicol (B). En los Ejemplos 4D y 4E, se utilizaron miristato de isopropilo y alcohol láurico como componentes hidrófobos (c). En los ejemplos 4F, 4G y 4H, se utilizaron etilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monometil éter y etilenglicol monoetil éter como derivados de alquilenglicol (d).

30 **[0111]** Estos geles se prepararon usando un método análogo al del Ejemplo 1. El usnato de cobre se disolvió inicialmente en la mezcla de componentes de disolvente (A) y (D), antes de la adición del componente (b), a continuación (c) y finalmente el espesante Klucel™. En cada una de las formulaciones, el usnato de cobre estaba presente como una solución saturada en los componentes restantes. Además, en cada caso, el componente hidrófobo (c) (palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo o alcohol láurico) también estaba presente en o cerca

de la saturación en la formulación global.

[0112] De las formulaciones 4A a 4J, las que muestran la mejor miscibilidad de fases de disolvente eran 4A, 4B, 4C, 4D, 4E, 4F, 4G y 4H. Aquellas que muestran particularmente buena miscibilidad de fase eran 4A, 4B, 4D, 4F y 4G.

5

#### Ejemplo 5

[0113] Se preparó una formulación alternativa de acuerdo con la invención usando los mismos ingredientes y concentraciones que en el Ejemplo 2B, pero con 1% p/p de usnato de sodio en lugar de 1% p/p de usnato de cobre.

10 Una vez más, el resultado fue una formulación de gel adecuada para aplicación tópica a la piel.

#### Ejemplos 6 a 13

[0114] Se realizaron ensayos experimentales para determinar la actividad antimicrobiana y anti-acné de formulaciones de acuerdo con la invención.

#### *Ensayo de microorganismos*

[0115] El primer microorganismo de ensayo utilizado fue *Propionibacterium acnes* NCTC 737. Esta es una cepa propionibacteriana y es la cepa tipo del género; es totalmente susceptible a los antibióticos.

20

[0116] Las propionibacterias son clínicamente significativas debido a su implicación en el acné. Se trata de una enfermedad de la piel muy común, compleja y multifactorial en la que *P. acne* y otras *Propionibacterium* sp. (Por ejemplo *P. granulosum*) desempeñan un papel clave. También son patógenos oportunistas en hospedadores comprometidos. Cabe esperar, por tanto, que la actividad observada contra estos microorganismos sea un buen predictor de la actividad contra el acné.

25

[0117] Las propionibacterias fueron cultivadas y mantenidas en medio anaerobio de Wilkins-Chalgren (agar y caldo) a pH 6,0; Todos los cultivos se incubaron anaeróticamente a 37 °C durante 72 horas.

30 [0118] Los otros patógenos ensayados fueron:

a. Estafilococos. La cepa de *Staphylococcus aureus* utilizada fue la ATCC 29213. *S. aureus* y otros estafilococos son causas comunes de una amplia gama de infecciones de la piel, la estructura de la piel y heridas; *S. aureus* también se sabe que exacerba el eczema. La cepa ATCC 29213 se sabe que es susceptible a los antibióticos beta-lactámicos, tales como la metilicina. La cepa de *Staphylococcus epidermidis* utilizada era la NCTC 11047. *Staph. epidermidis* forma parte de la flora residente de la piel y es un patógeno oportunista que puede causar el crecimiento de biopelículas, por ejemplo, en implantes quirúrgicos de plástico tales como catéteres. A menos que se indique lo contrario, los estafilococos fueron cultivados y mantenidos en medio de Mueller-Hinton (agar y caldo) a pH 7,2; los cultivos fueron incubados aeróticamente a 37 °C durante 19-20 horas, a pH 7 (± 0,2).

35

40

b. *C. striatum* NCTC 764. *Corynebacterium striatum* está estrechamente relacionado con los organismos (difteroides aeróbicos del género *Corynebacterium*) que causan mal olor corporal. Fue cultivado y se mantuvo en medio de Mueller-Hinton (agar y caldo). Todos los cultivos se incubaron aeróticamente a 37 °C durante 72 horas, a pH 7 (± 0,2).

45

c. Estreptococos. Las cepas ensayadas fueron *S. mutans* ATCC 25175 y *S. pyogenes* ATCC 12344. *S. mutans* es una bacteria Gram positiva, microaerófila que desempeña un papel significativo en la caries dental y en la endocarditis infecciosa. *Streptococcus pyogenes* se asocia a infecciones de la piel, tejidos blandos, quemaduras e infecciones de heridas. *S. mutans* se cultivó y se mantuvo en medio anaerobio de Wilkins-Chalgren + 1 g/l de glucosa (agar y caldo); se incubó al aire a 37 °C durante 48 horas, a pH 7 (± 0,2) con dióxido de carbono al 5%. *S. pyogenes* se cultivó y se mantuvo en medio de Mueller-Hinton (caldo y agar) y se incubó bajo las mismas condiciones como *S. mutans*.

50

[0119] Los siguientes ensayos se llevaron a cabo para evaluar la actividad antimicrobiana frente a los organismos de ensayo.

55

#### (a) *Ensayo de la concentración inhibitoria mínima (CIM)*

[0120] Este es un método estándar internacional para evaluar cuantitativamente la actividad antimicrobiana de un compuesto en un medio líquido. El método utiliza una placa de microvaloración de 96 pocillos estéril, capaz de contener aproximadamente 200 µl de líquido por pocillo. Los pocillos contenían medio de cultivo líquido e intervalos de concentraciones decrecientes del compuesto de ensayo relevante en diluciones dobles (por ejemplo, 1.000, 500, 250, 125 ... µg/ml, etc .. hasta 0,49 µg/ml). El medio de cultivo fue como se describió anteriormente.

60

65 [0121] Los pocillos se inocularon con una suspensión líquida del microorganismo recién cultivado y se incubaron en

las condiciones descritas anteriormente. Después de la incubación, la placa de microvaloración se examinó visualmente (con la ayuda de una caja de luz) para determinar la turbidez en cada pocillo, lo que indicaría el crecimiento microbiano. El valor CIM se registró como la concentración más baja de compuesto de ensayo requerida para inhibir el crecimiento microbiano, es decir, la concentración más baja a la que el líquido en el pocillo se mantiene clara.

**[0122]** Los ensayos incluyeron tanto controles negativos (medio de cultivo sin microorganismos) como positivos (medio de cultivo más disolvente de dilución más microorganismo).

10 **[0123]** Dado que la inhibición no indica necesariamente la destrucción de células microbianas, simplemente que se ha inhibido el crecimiento como visible a simple vista, es deseable llevar a cabo un ensayo adicional (el ensayo de CBM descrito a continuación) para establecer la concentración del compuesto de ensayo necesaria para destruir el organismo de ensayo.

15 *(b) Ensayo de la concentración bactericida mínima (CBM)*

**[0124]** Este ensayo, normalmente llevado a cabo después de un ensayo de la CIM, determina la concentración mínima de un compuesto que es letal para el microorganismo que se está ensayando.

20 **[0125]** Después de un ensayo de la CIM, se extrajo una muestra de 5 µl del primer pocillo de microvaloración que mostró crecimiento positivo y de todos los pocillos posteriores que no mostraron crecimiento. Estas muestras fueron posteriormente subcultivadas individualmente en medio de agar libre de antibióticos, en las condiciones de incubación descritas anteriormente. Después de la incubación se examinaron visualmente para determinar el crecimiento microbiano. La CBM se consideró como la concentración más baja del compuesto de ensayo para la cual la muestra incubada no mostró crecimiento.

**[0126]** La relación entre CIM y CBM debería idealmente ser tan cercana a 1 como sea posible. Esto facilita la selección de la concentración efectiva más baja posible de un compuesto de ensayo con un menor riesgo de seleccionar una concentración sub-letal que podría promover la resistencia o permitir que la población microbiana objetivo se recuperase.

30 *(c) Ensayo de determinación de la CIM por dilución en agar*

**[0127]** Este es un método internacional estándar para evaluar cuantitativamente la actividad antimicrobiana de un compuesto en un medio sólido. El compuesto de ensayo se preparó hasta 40× la concentración más alta requerida (por ejemplo, 10 mg/ml para una concentración final de 250 µg/ml) y se realizaron una serie de diluciones dobles en un disolvente adecuado. Una cantidad fija de estas soluciones madre antimicrobianas se añadieron posteriormente a medio de agar fundido (aproximadamente 55 °C), se mezcló a fondo, se vertió en placas de Petri estériles y se dejó enfriar/reposar. El medio de cultivo fue como se ha descrito anteriormente.

40 **[0128]** Se utilizó el Multipoint™ Inoculator (AQS Manufacturing Ltd, Reino Unido) para inocular las placas mediante la aplicación puntual de los inóculos sobre la superficie del agar, a razón de aproximadamente 1 a 2 µl por punto (rendimiento 10<sup>5</sup> UFC (unidades formadoras de colonias) por punto).

45 **[0129]** La placa o las placas se incubaron a continuación en las condiciones descritas anteriormente, después de lo cual se examinaron visualmente para detectar signos de crecimiento bacteriano. El valor de la CIM se determinó cuando se observó una marcada reducción en, o la pérdida total de, el crecimiento en la placa de ensayo a la concentración más baja en comparación con la del crecimiento en la placa de control.

50 **[0130]** Los ensayos se realizaron por triplicado y se incluyó un control positivo (medio de cultivo, disolvente de dilución y el inóculo).

*(d) Ensayo de difusión en disco (EDD)*

55 **[0131]** Este es un método estándar reconocido internacionalmente para evaluar cualitativamente la actividad antimicrobiana de un compuesto.

**[0132]** Un disco de papel estéril se impregnó con una muestra del compuesto de ensayo en un disolvente adecuado y se dejó durante 30 minutos para que se evaporasen los disolventes (en caso que fuese posible). A continuación, el disco se colocó en una placa de agar sobre la que se había inoculado el microorganismo de ensayo. La placa se incubó en las condiciones descritas anteriormente, tras lo cual se examinó visualmente para detectar signos de crecimiento microbiano. Si el compuesto de ensayo tenía actividad antimicrobiana, se obtendría una zona circular de no crecimiento alrededor del disco. El diámetro de esta zona de "inhibición" se midió usando el sistema automático de medición de zonas de inhibición ProtoCOL™ (Synbiosis, Cambridge, UK). En general, un diámetro y/o área mayor de la zona de inhibición indica una mayor actividad antimicrobiana del compuesto de ensayo relevante,

aunque en el resultado también pueden influir otros factores tales como la movilidad del compuesto de ensayo a través del gel de agar.

(e) *Ensayo de difusión en disco suplementado*

5

[0133] El ensayo DDS puede llevarse a cabo utilizando un gel de agar suplementado con lípidos y/o sal para simular algunos de los principales componentes presentes en la piel humana y para evaluar si estas sustancias podrían afectar a la actividad antimicrobiana observada para el compuesto de ensayo. El rendimiento en estas condiciones puede proporcionar una indicación más fiable de la actividad en la aplicación tópica. Los suplementos utilizados en el Ejemplo 6 siguiente fueron lípidos (trioleína al 1% v/v) y cloruro de sodio (100 mM).

10

Ejemplo 6 - Actividad antimicrobiana in vivo

[0134] La formulación del Ejemplo 2B se aplicó por vía tópica, dos veces al día, en tres localizaciones de la cara de un voluntario humano sano. Se tomaron muestras de piel antes de que comenzara el tratamiento, y a los 2, 7, 10 y 14 días después, mientras se proseguía con el tratamiento, usando el método de Williamson-Kligman (Williamson P y Kligman AM, "A New Method for the Quantitative Investigation of Cutaneous Bacteria", J Invest Dermatol 1965 Dec; 45(6):498-503). Las muestras se evaluaron para determinar los números de estafilococos (aerobios) coagulasa negativo en agar Columbia + 5% de sangre desfibrinada de caballo (SDC). Se utilizaron los recuentos de colonias bacterianas en una gama de diluciones para calcular el número de bacterias por cm<sup>2</sup> de piel.

15

20

[0135] Una disminución en el número de bacterias presentes en la superficie de la piel, en el transcurso del período de tratamiento, indicaría que las bacterias estaban siendo inactivadas con éxito no sólo en la superficie de la piel, sino también en los folículos.

25

[0136] Los resultados se muestran en las Tablas 6a a 6c siguientes, las cuales corresponden a muestras tomadas de la frente, de la mejilla izquierda y de la mejilla derecha, respectivamente. "DNPC" significa demasiado numerosas para contar.

30

Tabla 6a (frente)

Punto de toma de muestras (días)	Recuento de colonia (por dilución)					Bacterias por cm <sup>-2</sup> de piel	Log 10 bacterias por cm <sup>-2</sup> de piel
	N	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>		
0	DNPC	DNPC	312	28	4	1,27 × 10 <sup>9</sup>	5,10
2	DNPC	75	3	0	0	3,05 × 10 <sup>3</sup>	3,49
7	DNPC	184	7	1	0	7,49 × 10 <sup>2</sup>	2,87
10	247	20	1	0	0	1,01 × 10 <sup>3</sup>	3,00
14	100	10	1	0	0	4,07 × 10 <sup>2</sup>	2,61
14 (+4h)	37	3	0	0	0	1,51 × 10 <sup>2</sup>	2,18

Tabla 6b (mejilla izquierda)

Punto de toma de muestras (días)	Recuento de colonia (por dilución)					Bacterias por cm <sup>-2</sup> de piel	Log 10 bacterias por cm <sup>-2</sup> de piel
	N	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>		
0	DNPC	DNPC	144	10	3	5,87 × 10 <sup>4</sup>	4,77
2	DNPC	37	3	0	0	1,51 × 10 <sup>3</sup>	3,18
7	172	128	2	0	0	7,01 × 10 <sup>2</sup>	2,85
10	132	15	1	0	0	5,38 × 10 <sup>2</sup>	2,73
14	DNPC	40	3	0	0	1,63 × 1,0 <sup>3</sup>	3,21
14 (+4h)	63	4	0	0	0	2,57 × 10 <sup>2</sup>	2,41

Tabla 6c (mejilla derecha)

Punto de toma de muestras (días)	Recuento de colonia (por dilución)					Bacterias por cm <sup>-2</sup> de piel	Log 10 bacterias por cm <sup>-2</sup> de piel
	N	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>		
0	DNPC	DNPC	148	20	2	6,03 × 10 <sup>4</sup>	4,78
2	DNPC	44	4	0	0	1,79 × 10 <sup>3</sup>	3,25
7	95	10	7	0	0	3,78 × 10 <sup>2</sup>	2,59
10	DNPC	40	5	0	0	1,63 × 10 <sup>2</sup>	3,21
14	138	12	6	0	0	5,62 × 10 <sup>2</sup>	2,75
14 (+4h)	30	3	0	0	0	1,22 × 10 <sup>2</sup>	2,09

[0137] Se puede observar a partir de los datos de la Tabla 6 que la formulación de la invención es eficaz *in vivo* como un agente antimicrobiano. Parece estar llegando a los folículos objetivo y una vez allí, actuar con éxito como un agente antimicrobiano, lo que reduce significativamente el número de bacterias presentes en la superficie de la piel después del tratamiento. La formulación es, por lo tanto, adecuada para su uso como un agente antimicrobiano tópico.

#### 10 Ejemplo 7 – Actividad *in vitro* contra *Propionibacterium spp*

[0138] Los siguientes experimentos utilizaron *P. acnes* NCTC 737 como organismo de ensayo.

[0139] Se llevaron a cabo ensayos DDS, como se describió anteriormente, utilizando como la formulación de ensayo el gel preparado en el Ejemplo 2B anterior. También se ensayó el gel del Ejemplo 2B sin el espesante Klucel™, el cual también fue sometido a ensayos de CIM y CBM. Para los ensayos DDS, que se realizaron por triplicado, se cargaron 100 µl de la formulación relevante en cada disco y las zonas de inhibición se registraron después de la incubación anaerobia durante 3 días a 37 °C. Los ensayos de CIM y CBM se realizaron por duplicado y los resultados se registraron después de 3 días y 7 días, respectivamente, después del subcultivo en medio libre de fármacos.

20

[0140] Los resultados se muestran en la Tabla 7 siguiente.

Tabla 7

Formulación de ensayo	DDS diámetro de la zona (mm)	CIM (mg/ml)	CBM (mg/ml)
Ejemplo 2	> 90 mm *	No se ha ensayado	No se ha ensayado
Ejemplo 2 menos Klucel™	> 90 mm *	0,12 **	1,95 **

\* Un valor de > 90 mm indica que no hay crecimiento en toda la placa.  
 \*\* Basado en 1% de usnato de cobre en la formulación general.

25 [0141] Se puede observar en la Tabla 7 que una formulación de acuerdo con la invención es activa como un agente antibacteriano contra *P. acnes* NCTC 737. Esto indica la actividad probable de la formulación como un agente anti-acné, estando las propionibacterias implicadas en el acné.

#### Ejemplo 8 – Actividad *in vitro* contra *P. acnes*

30

[0142] Los compuestos de usnato de cobre (II) (Just for Today Ltd), usnato de sodio (Yick-Vic Chemicals) y ácido úsnico (Sigma-Aldrich) se ensayaron frente a *P. acnes* NCTC 737, usando ensayos CIM, CBM y DDS como se ha descrito anteriormente. Para el usnato de cobre y el ácido úsnico también se llevaron a cabo ensayos DDS suplementados. El DMSO se utilizó como disolvente para los tres compuestos de ensayo. Para los ensayos DDS, se cargaron 200 µg del compuesto de ensayo relevante en cada disco. Los ensayos de CIM y CBM se realizaron por triplicado, así como los ensayos DDS para el usnato de cobre.

35

[0143] Los resultados se muestran en la Tabla 8 siguiente.

40

Tabla 8

Compuesto de ensayo	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )	CBM ( $\mu\text{g/ml}$ )	DDS - Diámetro de la zona ( $\text{mm} \pm \text{DE}$ )		
			Medio sin suplementar	+1% NaCl	+1% trioleína
Usnato de cobre	0,49	1,95	46,7 $\pm$ 0,4	42,9 $\pm$ 0,4	27,4 $\pm$ 1,5
Usnato de sodio	0,49	0,98	57,9	No se ha ensayado	No se ha ensayado
Ácido úsnico	0,49	31,25	23,9	29,8	10,9

- [0144]** Los datos de la Tabla 8 indican que una formulación de acuerdo con la invención, que contiene ácido úsnico o una sal usnato, es probable que sea activa como un agente antibacteriano contra *P. acnes* NCTC 737. Esto indica la actividad probable de la formulación como un agente anti-acné, estando las bacterias propiónicas implicadas en el acné. Es de señalar que las actividades de los compuestos de ensayo parecen estar parcialmente mantenidas al menos en la presencia de lípidos y, en particular, la sal.
- 10 **[0145]** Este ejemplo ilustra la idoneidad del ácido úsnico y los usnatos para su inclusión en una formulación anti-acné de acuerdo con la invención. Los componentes (a) a (c) de dicha formulación, y si está presente también el componente (d), pueden ayudar a optimizar la administración de estos agentes antimicrobianos altamente efectivos a los sitios deseados en la aplicación tópica a la piel.
- 15 **Ejemplo 9 - Actividad contra otra especie de *Propionibacterium***
- [0146]** La actividad (CIM mediante dilución en agar) del usnato de cobre se determinó frente a un panel de diferentes cepas de *Propionibacterium*. El medio de cultivo era agar de Wilkins-Chalgren, a pH 6,0. Se usó DMSO como el disolvente. Todos los ensayos se realizaron por triplicado. Los resultados se muestran en la Tabla 9 siguiente; el fenotipo de resistencia para cada una de las especies/cepas de ensayo también se indica.
- 20

Tabla 9

Especie de propionibacteria	Número de referencia	Mutación/gen	Fenotipo de resistencia	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>P. acnes</i>	NCTC 737	Ninguno	Ninguno	0,49
<i>P. granulosum</i>	NCTC 11865	Ninguno	Ninguno	1,95
<i>P. acnes</i>	PRP-002	1058/2058	Tet/MLS	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-003	1058	Tet	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-004	1058	Tet	0,49
<i>P. granulosum</i>	PRP-005	Erm X	MLSK	1,95
<i>P. granulosum</i>	PRP-006	2058	MLS	1,95
<i>P. acnes</i>	PRP-007	Desconocido	Clin	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-008	Desconocido	Clin	1,95
<i>P. acnes</i>	PRP-010	Erm X	MLSK	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-017	2058	MLS	0,49
<i>P. granulosum</i>	PRP-019	ErmX	MLSK	1,95
<i>P. granulosum</i>	PRP-021	2058	MLS	1,95
<i>P. acnes</i>	PRP-023	Erm X	MLSK	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-026	2059	MLS	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-039	2059	Tet/MLS	0,49
<i>P. granulosum</i>	PRP-043	2059	MLS	1,95
<i>P. granulosum</i>	PRP-044	2059	MLS	1,95
<i>P. acnes</i>	PRP-046	Ninguno	Ninguno	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-053	1058/2058	Tet/MLS	1,95
<i>P. granulosum</i>	PRP-055	Ninguno	Ninguno	1,95
<i>P. acnes</i>	PRP-059	2058	MLS	0,49
<i>P. acnes</i>	PRP-068	2057	Ery	1,95
<i>P. acnes</i>	PRP-101	1058/2059	Tet/MLS	0,49

<i>P. acnes</i>	PRP-102	1058/2059	Tet/MLS	0,49
-----------------	---------	-----------	---------	------

[0147] Se puede observar de la Tabla 9 que las propionibacterias cutáneas, incluyendo tanto las cepas susceptibles como las resistentes a los antibióticos, son susceptibles de manera uniforme a la sal usnato. Esto indica además la utilidad de las formulaciones que contienen un usnato ya sea para tratar o prevenir las infecciones asociadas a tales bacterias, en particular el acné. Los resultados tienen probablemente un valor clínico particular para las cepas de ensayo resistentes a los antibióticos.

Ejemplo 10 – Actividad in vitro contra estafilococos

10 [0148] El ejemplo 8 se repitió (excepto para los ensayos DDS), usando *S. aureus* ATCC 29213 como organismo de ensayo. El usnato de cobre también se ensayó contra *S. epidermidis* NCTC 11047. En los ensayos DDS, se cargaron 200 µg de cada compuesto en cada disco: el medio de cultivo fue agar de Mueller-Hinton a pH 7,0 y los resultados se registraron después de la incubación durante la noche a 37 °C en el aire. Las CIM y las CBM se determinaron en caldo Mueller-Hinton a pH 7,0. Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado salvo para el ensayo DDS para el usnato de sodio, que se llevó a cabo en una sola placa.

[0149] Los resultados se muestran en las Tablas 10 y 11 siguientes para *S. aureus* y *S. epidermidis* respectivamente.

20

Tabla 10 (*S. aureus* ATCC 29213)

Compuesto	CIM (µg/ml)	CBM (µg/ml)	DDS -Diámetro de la zona (mm ± DE)
Usnato de cobre	7,8	62,5	14,8 ± 0,3
Usnato de sodio	7,8	250	15,0
Ácido úsnico	31,25	250	13,6 ± 0,3

Tabla 11 (*S. epidermidis* NCTC 11047)

Compuesto	CIM (µg/ml)	CBM (µg/ml)	Diámetro de la zona DDS (mm ± DE)
Usnato de cobre	0,98	62,5	25,7 ± 0,6

25 [0150] Las Tablas 10 y 11 muestran que una formulación de acuerdo con la invención, que contiene ácido úsnico o una sal usnato, es probable que sea activa como un agente antibacteriano contra estafilococos. Esto indica su probable utilidad en el tratamiento (incluyendo prevención) de las infecciones estafilocócicas tales como MRSA.

30 [0151] Este ejemplo ilustra la idoneidad del ácido úsnico y los usnatos para su inclusión en una formulación antimicrobiana de acuerdo con la invención. Una vez más los componentes (a) a (c) de dicha formulación, y si está presente también el componente (d), pueden ayudar a optimizar la administración de estos agentes antimicrobianos altamente efectivos a los sitios deseados de aplicación tópica a la piel.

Ejemplo 11 – Actividad in vitro contra corinebacterias

35 [0152] El Ejemplo 8 se repitió (excepto para los ensayos DDS), usando *C. striatum* NCTC 764 como el organismo de ensayo. Las determinaciones de las CIM y las CBM se realizaron por triplicado y los ensayos DDS en placas individuales.

40 [0153] Los resultados se muestran en la Tabla 12 siguiente.

Tabla 12 (*C. striatum* NCTC 764)

Compuesto	CIM (µg/ml)	CBM (µg/ml)	DDS - Diámetro de la zona (mm)
Usnato de cobre	3,9	62,5	No ensayado
Usnato de sodio	3,9	125	20,0
Ácido úsnico	7,8	62,5	20,0

45 [0154] Estos datos muestran que una formulación de acuerdo con la invención, que contiene ácido úsnico o una sal usnato, es probable que sea activa como un agente antibacteriano contra *C. striatum* NCTC 764. Esto indica su probable utilidad en el tratamiento (incluyendo prevención) del olor corporal, en el que están implicadas tales bacterias.

Ejemplo 12 – Actividad in vitro contra *S. mutans*

50 [0155] El ejemplo 11 se repitió, para el usnato de cobre y el ácido úsnico sólo, usando *S. mutans* ATCC 25175 como

organismo de ensayo. Para los ensayos DDS, se cargaron 200 µg del compuesto relevante en cada disco; el medio de cultivo era medio anaerobio Wilkins-Chalgren + 1 g/l de glucosa (agar y caldo) y los resultados se registraron después de 48 horas de incubación a 37 °C al aire, a pH 7 (± 0,2), con dióxido de carbono al 5%. Las determinaciones de las CIM y las CBM se realizaron en caldo de Wilkins-Chalgren a pH 7 (± 0,2). Las 5 determinaciones de las CIM y las CBM se realizaron por triplicado y los ensayos DDS en placas individuales.

[0156] Los resultados se muestran en la Tabla 13 siguiente.

Tabla 13 (*S. mutans* ATCC 25175)

Compuesto	CIM (µg/ml)	CBM (µg/ml)	DDS - Diámetro de la zona (mm)
Usnato de cobre	1,95	31,25	32,4
Ácido úsnico	3,9	125	31,2

10

[0157] Estos datos muestran que una formulación de acuerdo con la invención, que contiene ácido úsnico o una sal usnato, es probable que sea activa como un agente antibacteriano contra *S. mutans* ATCC 25175. Esto indica su utilidad probable como un agente contra los problemas de salud oral a los que estas bacterias están asociadas, en particular, la caries dental.

15

Ejemplo 13 – Actividad in vitro contra *S. pyogenes*

[0158] El ejemplo 9 se repitió, sólo para el usnato de cobre, utilizando *S. pyogenes* ATCC 12344 como el organismo de ensayo. Para los ensayos DDA, se cargaron 200 µg del compuesto en cada disco; el medio de cultivo fue agar de 20 Mueller-Hinton a pH 7,0 y los resultados se registraron después de 48 horas de incubación a 37 °C al aire con dióxido de carbono al 5%. Las determinaciones de las CIM y las CBM se realizaron en caldo de Mueller-Hinton a pH 7,0. Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado.

[0159] Los resultados se muestran en la Tabla 14 siguiente.

25

Tabla 14 (*S. pyogenes* ATCC 12344)

Compuesto	CIM (µg/ml)	CBM (µg/ml)	DDS - Diámetro de la zona (mm ± DE)
Usnato de cobre	0,98	0,98	31,3 ± 0,6

[0160] Estos y los datos del Ejemplo 12 muestran que una formulación de acuerdo con la invención, que contiene ácido úsnico o una sal usnato, es probable que sea activa como un agente antibacteriano contra los estreptococos. Esto indica su probable utilidad en el tratamiento (incluyendo la prevención) de las infecciones estreptocócicas, por 30 ejemplo de la piel, tejidos blandos, quemaduras o heridas.

Ejemplo 14 - Formulaciones anti-acné tópicas

[0161] Los resultados de los Ejemplos 6 a 9 muestran que una formulación de acuerdo con la invención puede ser 35 eficaz como un agente antimicrobiano tópico y como un agente anti-acné. Una formulación tópica para su uso en el tratamiento del acné, por lo tanto, puede ser preparada mediante la combinación de ácido úsnico o un usnato tales como usnato de cobre, con un disolvente adecuado, tal como DMI primaria, un glicol, un ácido graso hidrófobo, alcohol graso o derivado del mismo, y opcionalmente un derivado alquilenglicol tal como Transcutol™. La formulación puede prepararse como se describe en los Ejemplos 1 a 4. Puede contener aditivos convencionales, 40 como se describió anteriormente.

[0162] La formulación puede por ejemplo tener la forma de una crema, loción, espuma, pomada o gel y se administra adecuadamente por vía tópica a la piel afectada por el acné.

45 Ejemplo 15 - Formulaciones anti-estafilocócicas

[0163] Los resultados de los Ejemplos 6 y 10 muestran que una formulación de acuerdo con la invención puede ser un agente anti-estafilocócico tópico eficaz. Una formulación tópica para su uso contra estafilococos tales como *S. aureus*, por lo tanto, se puede preparar mediante la combinación de ácido úsnico o un usnato tal como usnato de 50 cobre, con un disolvente primario adecuado, tal como DMI, un glicol, un ácido graso hidrófobo, alcohol graso o derivado del mismo y opcionalmente un derivado alquilenglicol tal como Transcutol™. La formulación puede prepararse como se describe en los Ejemplos 1 a 4, sin embargo, los ingredientes pueden en este caso ser formulados como un spray, por ejemplo para su aplicación a las superficies de trabajo o instrumentos quirúrgicos; como un gel o loción de limpieza, por ejemplo, para el lavado de manos; como un spray nasal para su aplicación en 55 los orificios nasales; como gotas para los oídos o los ojos; o en muchas otras formas adecuadas.

[0164] Tal formulación puede en particular ser utilizada de forma profiláctica, por ejemplo, para reducir el riesgo de brotes de MRSA o infecciones similares. Puede ser aplicada a las fosas nasales, los oídos o manos, o puede ser

usada para desinfectar las superficies no vivas.

- [0165]** Formulaciones similares se pueden preparar para su uso en el tratamiento (incluyendo prevención) de las infecciones de piel y tejidos blandos o de infecciones de heridas y quemaduras, en particular infecciones causadas por estafilococos y/o estreptococos y/u otras bacterias tales como *E. faecalis*. Tales formulaciones pueden por ejemplo ser aplicadas a través de un sustrato adecuado, tal como un apósito de la piel.

Ejemplo 16 - Formulaciones tópicas anti-olor corporal

- 10 **[0166]** Los ejemplos 6 a 9 y 11 muestran que una formulación de acuerdo con la invención puede ser activa tanto contra propionibacterias como contra bacterias del género *Corynebacterium*, las cuales pueden estar asociadas con el olor corporal. Esta actividad puede ser de utilidad en la preparación de formulaciones antimicrobianas adecuadas para la aplicación tópica a la piel, para el uso contra el olor corporal, en particular, en las axilas y/o los pies.
- 15 **[0167]** Una formulación tópica para su uso en el tratamiento del olor corporal se puede preparar mediante la combinación de ácido úsnico, o un usnato, tal como usnato de cobre, con un disolvente primario adecuado, tal como DMI, un glicol, un ácido graso hidrófobo, alcohol graso o derivado del mismo y opcionalmente un derivado alquilenglicol tal como Transcutol™, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos 1 a 4. La formulación puede prepararse y administrarse usando técnicas conocidas. Por ejemplo, puede tener la forma de una formulación
- 20 antitranspirante o desodorante roll-on, spray o en "barra" o de un polvo fino, tal como polvo de talco o de un gel o crema o pomada. Puede contener un agente antitranspirante y/o desodorante y/o una fragancia. Se puede recubrir o incorporar en un calcetín o un zapato, o una plantilla del zapato.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación antimicrobiana y/o anti-acné que contiene o bien ácido úsnico o un usnato, junto con: (a) un disolvente primario o sistema de disolvente en el que el ácido úsnico o usnato está al menos parcialmente disuelto;
- 5 (b) un glicol; y (c) un componente hidrófobo (c) seleccionado de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, y mezclas de los mismos, en donde la formulación está en la forma de un líquido y contiene 1% p/p o menos de agua.
2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que también contiene (d) un éter de alquilenglicol.
- 10 3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el disolvente primario o sistema de disolvente (a) se selecciona de dimetil isosorbida (DMI), acetona, metil etil cetona, dietil cetona, butanona, 3-pentanona, etanol, fenoxietanol, alcohol isopropílico, 1-metoxi-2-propanol, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, hexaetilenglicol, ésteres polietoxilados, propilen fenoxitol, dimetilformamida
- 15 (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y mezclas de los mismos.
4. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el glicol (b) se selecciona de propilen y butilenglicoles y mezclas de los mismos.
- 20 5. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente (c) es un éster de ácido graso.
6. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene adicionalmente uno o más agentes espesantes o gelificantes.
- 25 7. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el activo usnato o ácido úsnico es usnato de cobre.
8. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es adecuada para la aplicación
- 30 tópica a la piel.
9. Un producto que incorpora una formulación antimicrobiana y/o anti-acné de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 35 10. Una formulación antimicrobiana y/o anti-acné de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de un trastorno que afecta al cuerpo humano o animal, trastorno que está causado por, es transmitido por y/o exacerbado por actividad microbiana.
- 40 11. Una formulación antimicrobiana y/o anti-acné de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el trastorno se selecciona de acné, una infección estafilocócica y olor corporal.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 10 • US 20080233145 A1 [0006] • EP 1374903 A [0006]  
• EP 1374903 A1 [0006]

**Literatura diferente de patentes citada en la descripción**

- 15 • **TAKANI M et al.** *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2002, vol. 91, 139-150 [0051] • **WILLIAMSON P ; KLIGMAN AM.** A New Method for the Quantitative Investigation of Cutaneous Bacteria. *J Invest Dermatol*, December 1965, vol. 45 (6), 498-503 [0134]