

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 902**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/343</b>	(2006.01)	<b>A61L 101/44</b>	(2006.01)
<b>A61K 33/24</b>	(2006.01)		
<b>A61K 33/34</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)		
<b>A61L 101/02</b>	(2006.01)		
<b>A61L 101/26</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2011 PCT/GB2011/052530**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085559**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011 E 11811111 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2654746**

54 Título: **Formulaciones antibacterianas o antiacné que contienen ácido úsnico o un usnato y una sal metálica**

30 Prioridad:  
**22.12.2010 GB 201021745**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.02.2017**

73 Titular/es:  
**INNOVENN LIMITED (100.0%)  
19 Railway Road  
Dalkey, Dublin , IE**

72 Inventor/es:  
**EADY, ELIZABETH ANNE y  
FITZGERALD, DANIEL JAMES**

74 Agente/Representante:  
**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 601 902 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 antibacterianas o antiacné que contienen ácido úsnico o un usnato y una sal metálica

## 5 Campo de la invención

**[0001]** La presente invención se refiere a formulaciones antibacterianas y antiacné, y al uso de ciertas combinaciones de compuestos como agentes antibacterianos y antiacnéicos.

## 10 Antecedentes a la invención

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

15

**[0003]** El ácido úsnico y las sales de usnato son conocidas por poseer actividad antimicrobiana, que incluye contra bacterias Gram-positivas y ciertos hongos. También se cree que el ácido úsnico posee actividad antiinflamatoria y analgésica. El ácido y sus sales (en particular el usnato de sodio) se han usado en productos farmacéuticos, cosméticos y perfumes, tanto como principios activos como conservantes.

20

**[0004]** Se ha encontrado que los usnatos, tales como el usnato de cobre, son potentes contra propionibacterias tales como *P. acnes*, las bacterias implicadas en el acné inflamatorio, y así se han sugerido para su uso como agentes antiacnéicos tópicos. Sin embargo, los tamaños y puntos de fusión relativamente altos del ácido úsnico y las sales de usnato tienden a reducir su capacidad de penetración en la piel, y a su vez su eficacia terapéutica cuando se aplican por vía tópica *in vivo*. Frecuentemente, con el fin de lograr niveles terapéuticamente activos *in vivo*, es necesario formular el ácido úsnico y los usnatos a concentraciones relativamente altas.

25

**[0005]** Otra dificultad que acompaña a la formulación de estos activos, sin embargo, es su baja solubilidad en los disolventes más comunes. Hay algunos materiales capaces de solubilizarlos a las concentraciones requeridas.

30

**[0006]** Por tanto, sería deseable proporcionar formulaciones antibacterianas y antiacné en las que la actividad de un activo de ácido úsnico o usnato pudiera potenciarse, requiriéndose así concentraciones globales más bajas del (de los) agente(s) activo(s) presente(s).

**[0007]** Ahora se ha encontrado sorprendentemente que cuando el ácido úsnico se combina con una sal de cobre o de bismuto, puede observarse un efecto sinérgico sobre su nivel combinado de actividad antibacteriana, que incluye contra *P. acnes*. Como resultado, pueden prepararse novedosas formulaciones antibacterianas y antiacné, en particular para administración tópica, tanto con eficacia mejorada y/o conteniendo niveles más bajos de al menos uno de los principios activos que previamente se habría pensado que eran necesarios.

35

## 40 Descripción de la invención

**[0008]** Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una formulación antibacteriana o antiacné adecuada para administración tópica o local a la piel humana que contiene (a) ácido úsnico o una sal de usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto, y mezclas de las mismas.

45

**[0009]** Si el componente (a) es una sal de usnato, el usnato (a) y la sal metálica (b) no deben ser el mismo compuesto.

**[0010]** El ácido úsnico puede usarse en una cualquiera de sus formas tautómeras. Puede usarse en forma de su isómero d o l, o de una mezcla racémica. Lo mismo aplica, cambiando lo que haya que cambiar, a las sales de usnato.

50

**[0011]** Una sal de usnato es adecuadamente un usnato farmacéuticamente aceptable y/o cosméticamente aceptable. Puede ser, por ejemplo, una sal metálica. Puede ser una sal de metal alcalino tal como usnato de sodio. Puede ser usnato de cobre (normalmente usnato de cobre (II)).

55

**[0012]** El componente (a) puede usarse en forma de un solvato tal como un hidrato. Puede estar en forma de un oligómero o polímero, por ejemplo, en el que iones metálicos se unen a más de un sitio en un ión usnato (véase, por ejemplo, Takani M et al, 2002, Journal of Inorganic Biochemistry 91: 139-150). Puede ser tanto sintético como existir de forma natural (por ejemplo, puede usarse en forma de un extracto de una fuente de planta tal como *Usneaceae*, *Evernia*, *Parmelia* o *Cladonia*).

60

**[0013]** El ácido úsnico o usnato puede usarse en forma de un derivado. En general, un "derivado" puede ser un derivado cosméticamente y/o farmacéuticamente aceptable (incluyendo el término "farmacéuticamente aceptable"

65

aceptable para uso veterinario). Puede ser, por ejemplo, una forma de sal, complejo o solvato, o un llamado "profármaco", o forma protegida que vuelve a una forma activa del compuesto relevante en un momento apropiado o después de la administración. En una realización de la invención, sin embargo, el ácido úsnico o usnato está presente en forma de una molécula de ácido úsnico no derivatizada o ión usnato, según sea el caso.

5

**[0014]** En una realización de la invención, el activo de ácido úsnico o usnato se selecciona 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. En otra realización, es ácido úsnico.

10

**[0015]** El componente (b) es adecuadamente farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptable. Es una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas. Puede seleccionarse de sales de cobre y mezclas de las mismas. Puede seleccionarse de sales de bismuto y mezclas de las mismas. Puede seleccionarse de cobre, sales de cobre y mezclas de las mismas. Puede seleccionarse de bismuto, sales de bismuto

15

**[0016]** En una realización de la presente invención, el término "sal metálica" incluye complejos metálicos.

20

**[0017]** En una realización de la invención, el componente (b) es una sal de cobre o mezcla de sales de cobre. El término "sal de cobre" incluye sales de cobre (I), (II) y (III), además de posiblemente complejos de cobre (I), (II) y (III). En una realización, la sal de cobre es una sal de cobre (I) (cuprosa) o cobre (II) (cúprica), en particular una sal de cobre (II).

25

**[0018]** En una formulación según la invención, una sal de cobre puede, por ejemplo, seleccionarse de carboxilatos de cobre; haluros de cobre; sulfadiazina de cobre; di-usnato de cobre; sulfato de cobre (en particular el pentahidrato); nitrato de cobre; carbonato de cobre; hidróxido-carbonato de cobre; óxido de cobre; oxiclورو de cobre; hidróxido de cobre; acetilacetato de cobre; aspartato de cobre; PCA de cobre (ácido pirrolidoncarboxílico); PCA de cobre-metilsilanol; acetiltirosinato de cobre-metilsilanol; acetilmetionato de cobre; aminoacetilamidoimidazolilpropionato de cobre; picolinato de cobre; péptidos de cobre tales como el tripéptido-1 de cobre, acetato de cobre de bis(tripéptido-1), tripéptido-34 de ascorbil fosfato succinoil de cobre y HCl de polipéptido de cobre de alanina/histidina/lisina; cobre-ATP; cobre-ADN; sales de aminoácidos de cobre (por ejemplo, glutamato de cobre, aspartato de cobre y glicinato de cobre); silicatos de cobre; sales de cobre de quinolinas - especialmente hidroxiquinolinas - y sus derivados (por ejemplo, la sal de cobre de 8-hidroxiquinolina); piritona de cobre y otras sales de cobre de piridintioles; fosfatos de cobre, que incluyen, por ejemplo, fosfato de sodio calcio cobre y piridoxal-5-fosfato de cobre; complejos de clorofilina-cobre tales como sodio-cobre-clorofilina; cobre-clorofila; EDTA de disodio-cobre; y mezclas de los mismos.

30

35

**[0019]** En términos generales, una sal de cobre para su uso en la formulación de la invención puede ser tanto orgánica como inorgánica.

40

**[0020]** Carboxilatos de cobre adecuados incluyen lactato, citrato (incluyendo, por ejemplo, citrato cúprico de disodio y citrato de cobre (II) dihidratado), ascorbato, acetato (por ejemplo, tanto acetato de cobre (I) como acetato de cobre (II)), gluconato, laurato, miristato, palmitato, salicilato, aspirinato, estearato, succinato, tartrato, undecilenato, neodecanoato y ricinoleato. Un carboxilato puede ser, por ejemplo, un carboxilato C2 a C20, a C2 a C18, a C2 a C16, a C2 a C14, a C2 a C12, a C2 a C10, a C2 a C8 o a C2 a C6.

45

**[0021]** Haluros adecuados incluyen cloruro de cobre, bromuro de cobre y yoduro de cobre, por ejemplo, cloruro de cobre (II) o yoduro de cobre (I).

50

**[0022]** En una realización de la invención, la sal de cobre puede seleccionarse de sulfato de cobre, acetato de cobre, glicinato de cobre, gluconato de cobre, acetilmetionato de cobre, picolinato de cobre, citrato de cobre, PCA de cobre (ácido pirrolidoncarboxílico), PCA de cobre-metilsilanol, acetiltirosinato de cobre-metilsilanol, tripéptido-1 de cobre, cobre-ATP, aspartato de cobre, cobre-ADN, hidróxido-carbonato de cobre, piridoxal-5-fosfato de cobre, haluros de cobre tales como cloruro cúprico, citrato cúprico de disodio, EDTA de disodio-cobre, acetato de cobre de bis (tripéptido-1), tripéptido-34 de ascorbil fosfato succinoil de cobre, complejos de clorofilina-cobre, aminoacetilamidoimidazolilpropionato de cobre, cobre-clorofila; fosfato de sodio calcio cobre, HCl de polipéptido de cobre de alanina/histidina/lisina, y mezclas de los mismos. En cada caso, la sal puede ser la sal de cobre (II).

55

**[0023]** En otra realización, la sal de cobre puede seleccionarse de sulfatos de cobre, carboxilatos (en particular carboxilatos C2 a C8 o C2 a C6), haluros (especialmente cloruros) y mezclas de los mismos. En otra realización más, puede seleccionarse de sulfato de cobre (II), acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), D-gluconato de cobre (II), cloruro de cobre (II) y mezclas de los mismos; o de sulfato de cobre (II), acetato de cobre (I), D-gluconato de cobre (II), cloruro de cobre (II) y mezclas de los mismos.

60

**[0024]** En una realización, puede preferirse que la sal de cobre no sea usnato de cobre. En otras palabras, cuando

65

el componente (b) es una sal de cobre, puede preferirse que la formulación contenga, además del ácido úsnico o usnato (a), una sal de cobre distinta de un usnato, aunque un usnato de cobre también se forma en la formulación (entre los componentes (a) y (b)) antes de o en uso. La formulación contendrá entonces, además de cualquier usnato formado antes de o en uso, un anión adicional o agente complejante derivado del componente (b).

5

**[0025]** En una realización de la invención, el componente (b) es una sal de bismuto o mezcla de sales de bismuto. El término "sal de bismuto" incluye sales de bismuto (III) y (V), además de posiblemente complejos de bismuto (III) y (V). En una realización, la sal de bismuto es una sal de bismuto (III).

10 **[0026]** Una sal de bismuto puede, por ejemplo, seleccionarse de carboxilatos de bismuto, haluros de bismuto, sulfadiazina de bismuto, sulfato de bismuto, nitrato de bismuto, subnitrato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, óxido de bismuto, oxiclورو de bismuto, hidróxido de bismuto, fosfato de bismuto, aluminato de bismuto, tribromofenato de bismuto, tiol de bismuto, péptidos de bismuto, sales de bismuto de quinolininas y sus derivados (por ejemplo, hidroxiquinolininas de bismuto), piritona de bismuto y otras sales de bismuto  
15 de piridintioles, sales de aminoácidos de bismuto tales como el glicinato, dicitrato-bismutoato de tripotasio, y mezclas de los mismos.

**[0027]** En términos generales, la sal de bismuto puede ser tanto orgánica como inorgánica. Puede ser una sal de bismuto básica (subsals de bismuto) tal como las subsales citadas anteriormente.

20

**[0028]** Carboxilatos de bismuto adecuados incluyen el salicilato, subsalicilato, lactato, citrato, subcitrato, ascorbato, acetato, dipropilacetato, tartrato, tartrato de sodio, gluconato, subgalato, benzoato, laurato, miristato, palmitato, propionato, estearato, undecilenato, aspirinato, neodecanoato y ricinoleato. De éstas, pueden preferirse el salicilato de bismuto básico (subsalicilato de bismuto) y el citrato de bismuto. Un carboxilato puede ser, por ejemplo, un  
25 carboxilato C2 a C20, a C2 a C18, a C2 a C16, a C2 a C14, a C2 a C12, a C2 a C10, a C2 a C8 o a C2 a C6.

**[0029]** Haluros adecuados incluyen cloruro de bismuto, bromuro de bismuto y yoduro de bismuto, en particular cloruro de bismuto.

30 **[0030]** En una realización, la sal de bismuto puede seleccionarse de haluros de bismuto (en particular cloruro de bismuto), nitratos de bismuto, carboxilatos de bismuto, y mezclas de los mismos. En otra realización puede seleccionarse de subsalicilato de bismuto, salicilato de bismuto, subgalato de bismuto, subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, acetato de bismuto, nitrato de bismuto, subnitrato de bismuto y mezclas de los mismos. En otra  
35 realización más puede seleccionarse de subsalicilato de bismuto, citrato de bismuto, subnitrato de bismuto y mezclas de los mismos; o de subsalicilato de bismuto, subnitrato de bismuto y mezclas de los mismos; o de subsalicilato de bismuto, citrato de bismuto y mezclas de los mismos.

**[0031]** En otra realización, la sal de bismuto puede seleccionarse de haluros de bismuto y mezclas de los mismos; puede ser, por ejemplo, cloruro de bismuto.

40

**[0032]** En una realización, puede preferirse que la sal de bismuto no sea usnato de bismuto. En otras palabras, cuando el componente (b) es una sal de bismuto, puede preferirse que la formulación contenga, además del ácido úsnico o usnato (a), una sal de bismuto distinta de un usnato, aunque también se forma un usnato de bismuto en la formulación (entre los componentes (a) y (b)) antes de o en uso. La formulación contendrá entonces, además de  
45 cualquier usnato formado antes de o en uso, un anión adicional o agente complejante derivado del componente (b).

**[0033]** Puede usarse una sal metálica (b) en una forma al menos parcialmente hidratada, y puede así formularse en presencia de un disolvente acuoso. Alternativamente, puede usarse en forma de una sal soluble en lípidos, adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico.

50

**[0034]** En una formulación según la invención, la sal metálica (b) puede usarse en forma de un derivado adecuado. En general, un derivado puede ser un derivado cosméticamente y/o farmacéuticamente aceptable. Puede ser, por ejemplo, una forma de complejo o solvato, o un llamado "profármaco", o forma protegida que vuelve a una forma activa del compuesto relevante en un momento apropiado o después de la administración. En una realización  
55 de la invención, sin embargo, el metal o sal metálica (b) está presente en forma del metal atómico no derivatizado, o de un ión no derivatizado, o complejo de las especies relevantes.

**[0035]** La concentración del ácido úsnico o sal de usnato (a) en la formulación podría ser adecuadamente del 0,1 % en peso/volumen o mayor, o 0,25 % en peso/volumen o mayor, o 0,5 % en peso/volumen o mayor. Su concentración podría ser hasta el 10 % en peso/volumen, o hasta el 7,5 o 5 % en peso/volumen. Su concentración podría ser, por ejemplo, del 0,5 al 5 % en peso/volumen, o del 0,5 al 3 o 2 % en peso/volumen, tal como  
60 aproximadamente el 1 % en peso/volumen.

**[0036]** La concentración de la sal metálica (b) en la formulación podría ser adecuadamente el 0,01 % en peso/volumen o mayor, o el 0,1 % en peso/volumen o mayor. Su concentración podría ser hasta el 10 % en

65

peso/volumen, o hasta el 5 o 3 o 2 % en peso/volumen. Su concentración podría ser, por ejemplo, del 0,1 al 2 % en peso/volumen, tal como aproximadamente el 1 % en peso/volumen.

**[0037]** La relación de peso del ácido úsnico o sal de usnato (a) con respecto a la sal metálica (b) en la formulación puede ser hasta 100:1, por ejemplo, hasta 50:1 o 25:1 o 10:1, o hasta 8:1 o 5:1 o 4:1 o 2:1 o 1:1. Esta relación puede ser 1:100 o mayor, por ejemplo, 1:50 o mayor o 1:25 o mayor o 1:10 o mayor, o 1:8 o 1:5 o 1:4 o 1:2 o 1:1 o mayor. En casos puede ser 2:1 o 4:1 o 5:1 o 8:1 o 10:1 o mayor. Puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1:8 a 8:1, o de aproximadamente 1:8 a 4:1, o de aproximadamente 1:8 a 2:1, o de aproximadamente 1:4 a 8:1, o de aproximadamente 1:4 a 4:1, o de aproximadamente 1:4 a 2:1, o de aproximadamente 1:2 a 8:1, o de aproximadamente 1:2 a 4:1, o de aproximadamente 1:2 a 2:1, o de aproximadamente 1:8 a 1:1, o de aproximadamente 1:4 a 1:1, o de aproximadamente 1:2 a 1:1, o de aproximadamente 1:8 a 1:2, o de aproximadamente 1:4 a 1:2, o de aproximadamente 1:8 a 1:4, o de aproximadamente 1:1 a 8:1, o de aproximadamente 1:1 a 4:1, o de aproximadamente 1:1 a 2:1, o de aproximadamente 1:2 a 1:8, o de aproximadamente 1:2 a 1:4, o de aproximadamente 1:4 a 1:8.

**[0038]** La relación molecular del ácido úsnico o sal de usnato (a) con respecto a la sal metálica (b) en la formulación puede ser hasta 100:1, por ejemplo, hasta 50:1 o 25:1 o 10:1, o hasta 8:1 o 5:1 o 4:1 o 2:1 o 1:1. Esta relación puede ser 1:100 o mayor, por ejemplo, 1:50 o mayor o 1:25 o mayor o 1:10 o mayor, o 1:8 o 1:5 o 1:4 o 1:2 o 1:1 o mayor. En caos puede ser 2:1 o 4:1 o 5:1 o 8:1 o 10:1 o mayor. Puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1:8 a 8:1, o de aproximadamente 1:8 a 4:1, o de aproximadamente 1:8 a 2:1, o de aproximadamente 1:4 a 8:1, o de aproximadamente 1:4 a 4:1, o de aproximadamente 1:4 a 2:1, o de aproximadamente 1:2 a 8:1, o de aproximadamente 1:2 a 4:1, o de aproximadamente 1:2 a 2:1, o de aproximadamente 1:8 a 1:1, o de aproximadamente 1:4 a 1:1, o de aproximadamente 1:2 a 1:1, o de aproximadamente 1:8 a 1:2, o de aproximadamente 1:4 a 1:2, o de aproximadamente 1:8 a 1:4, o de aproximadamente 1:1 a 8:1, o de aproximadamente 1:1 a 4:1, o de aproximadamente 1:1 a 2:1, o de aproximadamente 1:2 a 1:8, o de aproximadamente 1:2 a 1:4, o de aproximadamente 1:4 a 1:8.

**[0039]** En una realización, si la sal metálica (b) es una sal de cobre, la relación molecular del ácido úsnico o sal de usnato (a) con respecto a la sal de cobre (b) en la formulación es una relación distinta de aquella que proporcionaría las cantidades estequiométricas correspondientes a la formación de usnato de cobre. Por tanto, debe estar presente un exceso estequiométrico de tanto el anión usnato como el catión cobre en la formulación, con respecto a la formación *in situ* del usnato de cobre. Por ejemplo, si la formulación contiene (a) ácido úsnico y (b) una sal de cobre (II), la relación molecular del ácido úsnico (a) con respecto a la cobre (II) (b) en la formulación es una relación distinta de 2:1.

**[0040]** La formulación según la invención es adecuada para administración tópica o local a la piel humana. Una formulación que es "adecuada para" administración tópica o local también puede adaptarse para administración tópica o local.

**[0041]** La formulación de la invención puede estar en forma de un fluido, por ejemplo, una loción, crema, pomada, barniz, espuma, pasta, gel u otro fluido viscoso o semi-viscoso, o un fluido menos viscoso tal como podría usarse en esprays o aerosoles. Puede tomar la forma de una solución, suspensión o emulsión. Puede tomar la forma de un sólido tal como un polvo o gránulos, que puede diseñarse para añadirse al líquido (por ejemplo, agua) antes de uso.

**[0042]** En una realización la formulación es, o puede ser, aplicada a un soporte tal como una esponja, hisopo, cepillo, almohadilla, tejido, tela, toallita, parche para la piel o apósito (que incluye una venda, tiritas, adhesivo para la piel u otro material diseñado para aplicación a una superficie de tejido), para facilitar su administración.

**[0043]** Para su uso en el tratamiento de una afección de la piel o estructura de la piel, en particular acné, la formulación puede, por ejemplo, tomar la forma de una loción, crema, pomada, barniz, espuma, pasta o gel; alternativamente puede ser, o es capaz de ser, aplicada a un soporte del tipo descrito anteriormente.

**[0044]** Una formulación según la invención puede preverse para uso farmacéutico (que incluye veterinario, pero es preferentemente humano), y/o para fines cosméticos u otros de cuidado no médico (por ejemplo, para limpiar la piel, o para mejorar el aspecto, tacto u olor de la piel).

**[0045]** Una formulación según la invención puede contener excipientes y otros aditivos conocidos para su uso en formulaciones farmacéuticas o veterinarias. Excipientes adecuados para su uso en formulaciones diseñadas para administración tópica o local serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Aquellos incluidos dependerán del modo previsto y el sitio de administración para la formulación. En el contexto de las formulaciones para administración tópica a la piel, ejemplos pueden encontrarse, por ejemplo, en Williams' Transdermal and Topical Drug Delivery (Pharmaceutical Press, 2003) y otros libros de referencia similares. Véase también Date, AA et al, Skin Pharmacol Physiol, 2006, 19(1): 2-16 para una revisión de estrategias de administración de fármacos tópicos, y también Skin Delivery Systems, 2006, John J Wille, Ed, Blackwell Publishing; Textbook of Cosmetic Dermatology, 2004, 3ª edición, Robert Baran, Howard I Maibach, Taylor & Francis; y Skin Care Beyond the Basics,

2001, Mark Lees, Milady.

**[0046]** El ácido úsnico o usnato (a) y la sal metálica (b) pueden cada uno estar presentes independientemente en forma de una solución o suspensión, incluyendo el término "suspensión" emulsiones, sistemas micelares y otras  
5 dispersiones multifásicas.

**[0047]** El (Los) excipiente(s) usado(s) pueden ser adecuados para dirigir o controlar la liberación de la formulación, o de un componente de la formulación, en el sitio de administración previsto, por ejemplo, para elegir como diana un sitio deseado y/o momento de administración. Tales excipientes pueden, por ejemplo, dirigir la formulación a una  
10 región de la piel, por ejemplo, el estrato córneo o los folículos pilosebáceos, o a los folículos pilosos. Pueden retrasar o controlar de otro modo la liberación de la formulación durante un periodo de tiempo particular. Cualquiera o ambos de los componentes (a) y (b) puede microencapsularse: entidades de encapsulación adecuadas incluyen liposomas, niosomas, aspasomas, cubosomas, microesponjas, microemulsiones, hidrogeles y nanopartículas de lípidos sólidos. Liposomas particularmente adecuados, para administración tópica a la piel, son aquellos hechos de lípidos del  
15 estrato córneo, por ejemplo, ceramidas, ácidos grasos o colesterol.

**[0048]** Si la formulación está prevista para administración tópica a la piel, ejemplos de aditivos adecuados incluyen emolientes, hidratantes, perfumes, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, gelificantes y tensioactivos; otros pueden encontrarse en Williams' Transdermal and Topical Drug Delivery (véase anteriormente). Para el tratamiento  
20 del acné, sin embargo, puede preferirse que la formulación no contenga un emoliente.

**[0049]** Una formulación tal puede contener adicionalmente agentes activos adicionales tales como agentes antimicrobianos (en particular antibacterianos). Por ejemplo, puede contener uno o más agentes seleccionados de agentes antiacnéicos, queratolíticos, comedolíticos, agentes capaces de normalizar las funciones de los  
25 queratinocitos y/o sebocitos, antiinflamatorios, antiproliferativos, antibióticos, antiandrógenos, agentes sebotáticos/sebosupresores, antipruríticos, inmunomoduladores, agentes que promueven la cicatrización, agentes antimicrobianos adicionales, protectores solares, agentes blanqueantes de la piel, sustancias anti-envejecimiento, y mezclas de los mismos.

**[0050]** En este contexto, un agente antimicrobiano adicional puede seleccionarse de biocidas, desinfectantes, antisépticos, antibióticos, bacteriófagos, enzimas, antiadhesinas, inmunoglobulinas, antioxidantes antimicrobianamente activos, y mezclas de los mismos; pueden ser activos como un bactericida, en particular contra propionibacterias. Sin embargo, puede preferirse que los componentes (a) y (b) sean los únicos agentes activos en la formulación, o al menos sean los únicos agentes antimicrobiana o antibacterianamente activos y/o los únicos  
35 agentes activos antiacnéicos.

**[0051]** Una formulación según la invención puede incorporarse en, y por tanto, administrarse en forma de, otro producto tal como un cosmético; una preparación de cuidado de la piel (por ejemplo, un limpiador de la piel, tonificante o hidratante); un desodorante o antitranspirante; una preparación limpiadora (por ejemplo, un lavado  
40 facial); una preparación farmacéutica (que incluye veterinaria); una preparación cosmeceútica; un producto de aseo (por ejemplo, un aditivo de baño o ducha o un jabón); o un producto de colada u otro tratamiento de tejidos. La formulación puede ser, o incorporarse en, un producto de tratamiento de la piel para aclarar tal como un limpiador de la piel, o en particular un producto de tratamiento de la piel sin aclarar.

**[0052]** Así, la invención proporciona, según un segundo aspecto, un producto que incorpora una formulación antibacteriana o antiacné según el primer aspecto.

**[0053]** En una realización de este segundo aspecto, el producto puede llevar la formulación antibacteriana o antiacné. El producto puede, por ejemplo, recubrirse con la formulación, o puede impregnarse con la formulación, o  
50 la formulación puede estar contenida en cualquier localización en o sobre el producto.

**[0054]** Una formulación según la invención puede prepararse *in situ*, en o inmediatamente antes de su momento de uso, por ejemplo, su aplicación a la piel u otra superficie. Así, según un tercer aspecto, la presente invención proporciona un kit para preparar una formulación antibacteriana o antiacné, comprendiendo el kit fuentes de (a)  
55 ácido úsnico o un usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, junto con instrucciones para combinar los dos componentes de manera que produzcan la formulación en o antes del momento de uso previsto, y/o para la co-administración de los dos componentes a una superficie tal como la piel, en el que si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto. Los dos componentes pueden cada uno estar presentes en un vehículo respectivo adecuado.

**[0055]** Según una realización, la formulación o kit de la invención puede contener los dos componentes (a) y (b), cada uno encapsulado (por ejemplo, microencapsulado) en un vehículo de administración separado; esto podría, por ejemplo, permitir su liberación, y, por lo tanto, su contacto entre sí, solo en el sitio de administración previsto.

**[0056]** Una formulación según la invención puede comercializarse con una indicación de que tiene actividad

antibacteriana y/o antiacné, o actividad antibacteriana y/o antiacné potenciada. La comercialización de una formulación tal puede incluir una actividad seleccionada de (i) encerrar la formulación en un recipiente o envase que comprende la indicación relevante; (ii) envasar la formulación con un prospecto que comprende la indicación; (iii) proporcionar la indicación en una publicación que describa la formulación; y (iv) proporcionar la indicación en un anuncio que es transmitido, por ejemplo, en la radio, televisión o internet. La actividad o mejora puede atribuirse, en una indicación tal, al menos parcialmente, a la presencia de cualquiera o ambos de los componentes (a) y (b). La invención puede implicar evaluar la actividad de la formulación durante o después de su preparación, por ejemplo, contra uno o más de los patógenos citados más adelante. Puede implicar evaluar la actividad tanto antes como después de la incorporación del ácido úsnico o usnato (a) y/o la sal metálica (b), por ejemplo, para confirmar que cualquiera o ambos contribuyen a la actividad antibacteriana o antiacné de la formulación.

**[0057]** Un cuarto aspecto de la invención proporciona un método de preparación de una formulación antibacteriana o antiacné, método que implica mezclar juntos (a) ácido úsnico o un usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, en el que si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto, adecuadamente junto con un vehículo cosméticamente y/o farmacéuticamente aceptable.

**[0058]** En la formulación de la invención, la combinación de los componentes (a) y (b) normalmente está presente como un agente activo (es decir, antibacterianamente activo). La combinación puede estar presente como un agente antiacnéico (es decir, como un agente que es activo contra el acné (que incluye contra un síntoma y/o una causa de acné y/o contra uno o más microorganismos asociados al acné)).

**[0059]** Es posible que la actividad antibacteriana y/o antiacné de una combinación de componentes (a) y (b) pueda ser al menos parcialmente debida a la formación de un producto de reacción que él mismo tiene actividad antibacteriana y/o antiacné. La invención puede así englobar una formulación antibacteriana o antiacné que contiene un producto de reacción formado entre (a) ácido úsnico o un usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas; este producto de reacción puede formarse *in situ* inmediatamente antes de, o en el momento de, uso.

**[0060]** En el presente contexto, la actividad antibacteriana engloba actividad contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, en particular bacterias Gram-positivas. Puede ser actividad inhibitoria del crecimiento o más preferentemente biocida (es decir, letal para el organismo relevante). Puede comprender actividad contra bacterias sésiles y/o planctónicas; en otras palabras, puede comprender actividad contra bacterias que están creciendo como o en una biopelícula. En el contexto de la presente invención, puede considerarse que la actividad contra una especie particular de microorganismo significa actividad contra al menos una, o contra dos o más, cepas de esa especie.

**[0061]** La actividad antibacteriana puede ser o incluir la capacidad de perturbar y/o suprimir la formación de biopelícula por el organismo relevante. En el presente contexto, la perturbación de la formación de biopelícula engloba cualquier efecto negativo sobre la capacidad de un microorganismo para formar, mantener o existir en una biopelícula, y/o sobre una biopelícula ya formada por el organismo. Así, puede implicar reducir la cantidad de una biopelícula previamente formada, y/o alterar una biopelícula tal. Puede implicar destruir o inhibir los microorganismos sésiles dentro de una biopelícula.

**[0062]** La supresión de la formación de biopelícula engloba cualquier grado de alteración (incluyendo prevención completa) de la capacidad de un microorganismo para formar, o más normalmente para co-agregarse con, una biopelícula. Así engloba alteración total o parcial, que incluye reducir la cantidad y/o 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 velocidad de crecimiento de una biopelícula existente formada por el organismo.

**[0063]** En una realización, la formulación de la invención es activa contra uno o más bacterias asociadas al acné, en particular propionibacterias tales como *P. acnes* y en algunos casos *P. granulosum*.

**[0064]** La formulación puede ser activa contra bacterias, en particular propionibacterias, que son completa o parcialmente resistentes a uno o más antibióticos, por ejemplo, aquellos que están en el uso clínico común. Por ejemplo, puede ser activa contra una o más cepas de bacterias resistentes a macrólido-lincosamida-estreptogramina (MLS) y/o resistentes a macrólido-lincosamida-estreptogramina-cetólido (MLSK). En particular, puede ser activa contra una o más cepas de bacterias resistentes a eritromicina, resistentes a clindamicina y/o resistentes a tetraciclina, por ejemplo, cepas de *P. acnes*, refiriéndose el término tetraciclina aquí a la clase de antibióticos que incluyen, por ejemplo, minociclina y doxiciclina, además del antibiótico específico conocido como tetraciclina.

**[0065]** Según un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación que contiene (a) ácido úsnico o un usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, en el que si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto, para su uso en el tratamiento de una afección que es causada por, transmite por y/o agravada por (en particular tanto es

causada como se transmite por, más particularmente causada por) actividad bacteriana. La actividad bacteriana puede ser actividad propionibacteriana. Puede ser actividad por una o más bacterias corineformes.

- 5 **[0066]** En el contexto de la presente invención, el tratamiento de una afección engloba tanto el tratamiento terapéutico como profiláctico, en tanto un ser humano como animal, pero en particular un ser humano. Puede implicar erradicación completa o parcial de la afección, eliminación o mejora de los síntomas asociados, detención del posterior desarrollo de la afección, y/o prevención de, o reducción del riesgo de, manifestación posterior de la afección. Normalmente implicará el uso de los componentes (a) y (b) como combinación antibacteriana y/o antiacné.
- 10 **[0067]** El tratamiento puede implicar el uso de la formulación contra la formación de biopelícula bacteriana. La biopelícula puede formarse por, y/o puede asociarse a, una propionibacteria, en particular una propionibacteria cutánea.
- 15 **[0068]** En general, el tratamiento puede administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, vía transdérmica o tópica. En una realización, se administra por vía local. En una realización, se administra por vía tópica.
- 20 **[0069]** En una realización del quinto aspecto de la invención, la formulación es para su uso contra una o más propionibacterias, en particular contra una o más propionibacterias cutáneas, más particularmente contra una o más bacterias asociadas al acné, tales como *P. acnes* y en algunos casos *P. granulosum*. Así, la formulación puede ser para su uso en el tratamiento de acné.
- 25 **[0070]** El acné es una enfermedad multifactorial de los folículos pilosebáceos de la cara y el tronco superior, caracterizado por una variedad de lesiones inflamadas y no inflamadas tales como pápulas, pústulas, nódulos y comedones abiertos y cerrados. Su tratamiento puede, por tanto, englobar el tratamiento (que engloba prevención o reducción) de cualquiera de estos síntomas, y referencias al uso como un agente antiacnéico pueden interpretarse consecuentemente. En particular, el tratamiento del acné engloba el tratamiento (incluyendo prevención) de lesiones y/o cicatrización asociada al acné. También engloba la inhibición de la actividad propionibacteriana que podría producir o asociarse de otro modo a acné o sus síntomas. En el contexto de la presente invención, puede ser en particular el tratamiento de lesiones de acné inflamadas.
- 30 **[0071]** En general, la presente invención se usará para el tratamiento de síntomas que son directamente debidos a acné en vez de, por ejemplo, infecciones que pueden surgir como una consecuencia de tratar acné con otros activos tales como antibióticos, y/o infecciones secundarias producidas por patógenos oportunistas, que pueden surgir en la piel ya afectada por el acné. No se usará generalmente para el tratamiento de síntomas que son similares al acné, pero que no son etiológicamente los mismos que el acné, por ejemplo, erupción cutánea producida por tratamiento con otros medicamentos tales como inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
- 35 **[0072]** En otra realización, la formulación de la invención puede ser para su uso contra una infección oportunista que es causada, transmitida y/o agravada por (en particular causada por) propionibacterias, por ejemplo, una infección asociada a un dispositivo quirúrgico permanente (una articulación protésica, derivación, prótesis endovascular o catéter, por ejemplo). En el último caso, el dispositivo puede recubrirse o impregnarse con la formulación. La formulación puede ser para su uso en el tratamiento de una herida infectada, quemadura o úlcera. Puede ser para su uso contra cualquier otra infección o afección que implica o puede implicar propionibacterias, por ejemplo, una infección ocular tal como endoftalmitis, o en casos de olor corporal.
- 40 **[0073]** En otra realización, la formulación puede ser para su uso en el tratamiento de infecciones de la piel y de estructuras de la piel tales como heridas superficiales, dermatitis atópica o eccema infectado.
- 45 **[0074]** En una realización del quinto aspecto de la invención, la formulación puede prepararse *in situ*, en o inmediatamente antes del momento de la administración. Este aspecto de la invención se refiere así al uso de (a) ácido úsnico o un usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, en el tratamiento de una afección bacteriana tal como acné, administrándose los dos componentes tanto simultáneamente como secuencialmente.
- 50 **[0075]** Un sexto aspecto de la invención proporciona el uso de una formulación que contiene (a) ácido úsnico o un usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, en el que si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto, en la fabricación de un medicamento (normalmente una formulación) para el tratamiento de una afección que afecta al cuerpo humano o animal, afección que es causa por, transmitida por y/o agravada por (en particular tanto causada como transmitida por, más particularmente causada por) actividad bacteriana. Los componentes (a) y (b) normalmente se usarán como una combinación antibacteriana en la fabricación del medicamento, y/o como una combinación antiacné.
- 60 **[0076]** La invención proporciona además, según un séptimo aspecto, el uso junto de (a) ácido úsnico o un usnato y (b) una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, en el que si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto, como un agente antibacteriano
- 65

combinado, y/o como un agente antiacneico combinado, por ejemplo, en la fabricación de una formulación antibacteriana o antiacné.

5 **[0077]** Un octavo aspecto proporciona el uso de una formulación según el primer aspecto de la invención, para fines no terapéuticos. En una realización de este octavo aspecto, la formulación se usa como un antiacneico o en particular un agente de cuidado de la piel para fines no terapéuticos, por ejemplo, para fines cosméticos tales como para mejorar el aspecto, tacto u olor de la piel.

10 **[0078]** Un noveno aspecto proporciona un método de control del crecimiento de una bacteria, comprendiendo el método aplicar, a un área o superficie no viviente que está infectada o se sospecha que está infectada o es susceptible de infectarse con la bacteria, una formulación según el primer aspecto de la invención. Otra vez los componentes (a) y (b) pueden aplicarse simultáneamente o secuencialmente. Se aplican adecuadamente por vía tópica o local. Pueden aplicarse en particular a un área o superficie que se infecta con la bacteria.

15 **[0079]** La bacteria puede ser una de aquellas anteriormente identificadas a propósito del noveno aspecto de la invención, en particular una propionibacteria.

20 **[0080]** Según el noveno aspecto de la invención, "aplicar" una formulación a una superficie engloba sumergir la superficie en la formulación.

25 **[0081]** La formulación puede aplicarse a un área no viviente o superficie tal como en un hospital o cirugía. Así, la invención puede usarse para desinfectar superficies de trabajo, instrumentos quirúrgicos u otros (incluyendo implantes o prótesis) u otros dispositivos contra bacterias. Puede usarse para tratar ropa protectora tal como guantes quirúrgicos, ropa o ropa de cama. En una realización, puede usarse para tratar un implante u otro dispositivo que está previsto para su uso dentro del cuerpo. "Controlar el crecimiento" de una bacteria engloba inhibir o prevenir su crecimiento, tanto completa como parcialmente, además de destruir tanto completa como parcialmente un cultivo de la bacteria. También engloba reducir el riesgo del posterior crecimiento de la bacteria en o sobre el área o superficie que está tratándose. Puede englobar reducir el riesgo de transmisión de la bacteria desde el área o superficie que está tratándose hasta otra área o superficie y/o cuerpo vivo. El método de la invención puede así usarse para tratar una manifestación existente de la bacteria o para prevenir una posible manifestación posterior. El controlar el crecimiento de una bacteria también puede englobar la perturbación y/o supresión de la formación de biopelícula por el organismo.

35 **[0082]** Un décimo aspecto de la invención proporciona el uso de ácido úsnico o un usnato, en una formulación antibacteriana o antiacné que contiene una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, en el que si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto, con el fin de aumentar la actividad antibacteriana y/o antiacné de la formulación y/o de reducir la cantidad de la sal metálica en la formulación sin o sin excesiva pérdida de actividad antibacteriana o antiacné.

40 **[0083]** Un aumento en la actividad antibacteriana o antiacné puede ser en comparación con la de la sal metálica sola, a la misma concentración que se usa cuando se combina con el ácido úsnico o usnato. Idealmente, el aumento es en comparación con la suma de las actividades del ácido úsnico o usnato y la sal metálica individualmente, nuevamente a las mismas concentraciones respectivas como se usa cuando se combinan las dos.

45 **[0084]** Una reducción en la cantidad de la sal metálica en la formulación puede ser en comparación con la cantidad que de otro modo se habría usado en la formulación con el fin de lograr un nivel deseado de actividad, en particular con el fin de tener eficacia aceptable en el contexto de su uso previsto. La reducción puede manifestarse por efectos secundarios reducidos que de otro modo se observarían durante el uso de la formulación, por ejemplo, irritación local y/o absorción sistémica no deseable de la sal metálica; puede manifestarse por un cambio en las propiedades de formulación, por ejemplo, por una reducción en el color. Según la invención, el ácido úsnico o usnato puede, por lo tanto, usarse para los fines duales de reducir una propiedad no deseada de una formulación que contiene una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, sin o sin excesiva pérdida de actividad antibacteriana o antiacné.

55 **[0085]** El ácido úsnico o usnato puede usarse sin ninguna reducción en la actividad antibacteriana o antiacné en comparación con el nivel presentado por la formulación antes de la adición del ácido úsnico o usnato. Puede usarse para dar un aumento en la actividad antibacteriana o antiacné, en particular *in vivo*. Puede, sin embargo, usarse para reducir la cantidad de la sal metálica presente, y/o sus efectos secundarios asociados, y/o para alterar una propiedad de la formulación, mientras que mantiene la actividad antibacteriana o antiacné de la formulación resultante a un nivel, sin embargo, más bajo del que hubiera presentado de otro modo, que es todavía aceptable en el contexto de su uso previsto.

65 **[0086]** Un undécimo aspecto de la invención proporciona el uso de una sal metálica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto y mezclas de las mismas, en una formulación antibacteriana o antiacné que contiene ácido úsnico o un usnato según el primer aspecto de la invención, con el fin de aumentar la actividad antibacteriana y/o

antiacné de la formulación y/o de reducir la cantidad del ácido úsnico o usnato en la formulación sin o sin excesiva pérdida de actividad antibacteriana o antiacné. Los comentarios anteriores referentes entonces al décimo aspecto de la invención se aplican, cambiando lo que haya que cambiar, al undécimo aspecto.

5 **[0087]** En toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprenden" y "contienen" y variaciones de las palabras, por ejemplo, "que comprende" y "comprende", significan "que incluyen, pero no se limitan a", y no excluyen otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas. Además, el singular engloba el plural, a menos que el contexto lo requiera de otro modo: en particular, si se usa el artículo indefinido, la memoria descriptiva debe entenderse como que contempla la pluralidad, además de la singularidad, a  
10 menos que el contexto lo requiera de otro modo. Características preferidas de cada aspecto de la invención pueden ser como se describen a propósito de cualquiera de los otros aspectos. Otras características de la invención serán evidentes de los siguientes ejemplos. En términos generales, la invención se extiende a cualquier, o cualquier combinación novedosa, de las características desveladas en esta memoria descriptiva (incluyendo cualquier reivindicación adjunta y dibujos). Así, debe entenderse que los rasgos, números enteros, características,  
15 compuestos, restos químicos o grupos descritos conjuntamente con un aspecto particular, realización o ejemplo de la invención se aplican a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento, a menos que sea incompatible con el mismo. Además, a menos que se establezca de otro modo, cualquier característica desvelada en el presente documento puede sustituirse por una característica alternativa que sirve para el mismo fin o un fin similar.

20 **[0088]** Donde se citen límites superiores e inferiores para una propiedad, por ejemplo, para la concentración de un agente activo en una formulación, entonces también puede implicarse un intervalo de valores definidos por una combinación de cualquiera de los límites superiores con cualquiera de los límites inferiores.

25 **[0089]** La presente invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

#### Descripción detallada

30 **[0090]** Se realizaron pruebas experimentales para determinar la actividad antibacteriana de formulaciones que contienen ácido úsnico y cualquiera de una sal de cobre o de bismuto.

**[0091]** El organismo de prueba usado era NCTC 737 de *Propionibacterium acnes*. Es una cepa propionibacteriana y es la cepa tipo del género; es completamente susceptible a antibióticos. Las propionibacterias son clínicamente  
35 significativas debido a su participación en el acné. También son patógenos oportunistas en huéspedes comprometidos. Se espera que la actividad observada contra estos microorganismos sea un buen factor pronóstico de actividad contra el acné.

**[0092]** Las propionibacterias se cultivaron y se mantuvieron en medio anaerobio de Wilkins-Chalgren (agar y  
40 caldo) a pH 6,0; todos los cultivos se incubaron anaerobiamente a 37 °C durante 72 horas.

**[0093]** Se llevó a cabo el siguiente "ensayo de MIC/MBC de combinación de relación fija" para evaluar la actividad antimicrobiana contra el organismo de prueba.

45 **[0094]** El método usó una placa de microtitulación de 96 pocillos estéril, capaz de contener aproximadamente 200 µl de líquido por pocillo. Los pocillos contuvieron medio de cultivo líquido e intervalos de concentraciones decrecientes de los compuestos de prueba relevantes solos en diluciones dobles (por ejemplo, 1000, 500, 250, 125...µg/ml, etc.. hasta 0,49 µg/ml) o diluciones dobles de una combinación de dos compuestos mezclados inicialmente a una relación de concentración fija (basándose en la molaridad en este caso). El medio de cultivo fue  
50 como se ha descrito anteriormente.

**[0095]** Los pocillos se inocularon con una suspensión líquida de microorganismo recién cultivado y se incubaron en las condiciones descritas anteriormente. Después de la incubación, la placa de microtitulación se examinó visualmente (con la ayuda de una cámara de luz) para turbidez en cada pocillo, que indicaría crecimiento  
55 microbiano. Se registró el valor de concentración mínima inhibitoria (MIC) como la concentración más baja de compuesto de prueba solo, o la concentración más baja de la mezcla de los dos compuestos de prueba, requerida para inhibir el crecimiento microbiano, es decir, a la que el líquido en el pocillo siguió clara.

**[0096]** Los ensayos se realizaron por triplicado e incluyeron tanto controles negativos (medio de cultivo sin  
60 microorganismos) como positivos (medio de cultivo más disolvente(s) de dilución más microorganismo).

**[0097]** Tras el ensayo de MIC, se extrajo una muestra de 5 µl del primer pocillo de microtitulación que mostró crecimiento positivo y de cada uno de los pocillos posteriores que no mostró crecimiento. Estas muestras se subcultivaron entonces individualmente sobre medio de agar libre de antibiótico, bajo las condiciones de incubación  
65 descritas anteriormente. Tras la incubación se examinaron visualmente para crecimiento microbiano. Se tomó que la

concentración mínima bactericida (MBC) era la concentración más baja del compuesto de prueba solo, o la concentración más baja de la mezcla de los dos compuestos de prueba, para la que la muestra incubada no mostró crecimiento.

5 **[0098]** Entonces se calculó un índice de concentración inhibitoria fraccionaria (FICI) o índice de concentración bactericida fraccionaria (FBCI) para cada compuesto en la mezcla relevante, y estos dos índices se sumaron juntos para dar un FICI o FBCI global para indicar el modo de interacción.

10 **[0099]** Así, para cada mezcla (de dos compuestos A y B) que se probó, la FIC para el compuesto A ( $FIC_A$ ) = MIC para (A + B) / MIC para A solo. Similarmente, la FIC para el compuesto B ( $FIC_B$ ) = MIC para (A + B) / MIC para B solo. FICI global =  $FIC_A + FIC_B$ . Se calcularon las FBC y FBCI del mismo modo, usando los valores de MBC registrados.

15 **[0100]** Se tomó una FICI o FBCI de 0,5 o menos para indicar sinergia; un valor superior a 0,5 hasta 4,0 un efecto indiferente; y valores superiores a 4,0 antagonismo (es decir, los dos compuestos contrarrestan el uno la actividad del otro, conduciendo en general a un efecto antimicrobiano reducido) (véase Odds FC, "Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them", J Antimicrob Chemother, 2003; 52:1).

20 **[0101]** En casos en los que la mayor concentración ensayada de un compuesto de prueba dejó de inhibir y/o de destruir el microorganismo, se supuso que los valores de MIC y/o MBC para ese compuesto eran el doble de la mayor concentración ensayada: esto permitió el cálculo de valores de FICI y/o FBCI finitos.

*Ejemplo 1 - actividad contra P. acnes (sulfato de cobre (II))*

25 **[0102]** Este ejemplo usó NCTC 737 de *Propionibacterium acnes* como el organismo de prueba. Se llevaron a cabo ensayos de MIC/MBC de combinación de relación fija, como se han descrito anteriormente, usando los compuestos de prueba ácido úsnico y sulfato de cobre (II) (ambos conseguidos de Sigma-Aldrich, RU). El ácido úsnico se disolvió en DMSO y el sulfato de cobre en agua desionizada. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

30 **[0103]** Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación. Si se muestran dos cifras, la primera se corresponde con el punto final del ácido úsnico (UA) y la segunda con el de la sal metálica en la mezcla.

Tabla 1

Compuesto	Relación molecular	MIC (µg/ml)	FICI	MBC (µg/ml)	FBCI
Ácido úsnico (UA)		7,8		15,6	
Sulfato de cobre (CuS)		>14,5*		>14,5*	
UA + CuS	2:1	0,98/0,23	0,133 <sup>†</sup>	3,9/0,9	0,28 <sup>†</sup>
UA + CuS	4:1	0,98/0,11	0,129 <sup>†</sup>	3,9/0,45	0,27 <sup>†</sup>
UA + CuS	8:1	0,98/0,06	0,127 <sup>†</sup>	3,9/0,23	0,26 <sup>†</sup>

\* 14,5 µg/ml fue la mayor concentración probada; <sup>†</sup> basado en una MIC/MBC supuesta para CuS de 29 µg/ml.

35 **[0104]** Estos datos muestran que el ácido úsnico solo, y a un menor grado la sal de cobre, es activo contra NCTC 737 de *P. acnes*. Sorprendentemente, cuando el ácido úsnico y la sal de cobre se combinan (hasta una relación molecular de 8:1 de UA con respecto a CuS), los datos demuestran una interacción antimicrobiana sinérgica (FICI y FBCI registrados a ≤0,5) entre los dos. La presencia de niveles incluso bajos de la sal de cobre disminuye significativamente tanto MIC como MBC del ácido úsnico cuando se compara con aquellos registrados para el ácido solo. Esto indica la probable actividad de las formulaciones inventadas como agentes antiacnéicos, estando las propionibacterias implicadas en el acné.

*Ejemplo 2 - actividad contra P. acnes (otras sales de cobre)*

45 **[0105]** Este ejemplo también usó NCTC 737 de *Propionibacterium acnes* como el organismo de prueba. Se llevaron a cabo ensayos de MIC/MBC de combinación de relación fija, como se ha descrito anteriormente, usando los compuestos de prueba ácido úsnico, acetato de cobre (II), acetato de cobre (I), D-gluconato de cobre (II) y cloruro de cobre (II) (todos conseguidos de Sigma-Aldrich, RU). El ácido úsnico se disolvió en DMSO y las sales de cobre en agua desionizada. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

50 **[0106]** Los resultados se muestran en las Tablas 2 a 5 a continuación. Los datos se recogieron de varios experimentos. Nuevamente, donde se muestren dos cifras en las tablas, la primera se corresponde con el punto final del ácido úsnico (UA) y la segunda con el de la sal metálica en la mezcla.

Tabla 2

55

Compuesto	Relación molecular	MIC (µg/ml)	FICI	MBC (µg/ml)	FBCI
Ácido úsnico (UA)		1,95		62,5	
Acetato de cobre (CuA)		16,8		>16,8*	
UA + CuA	2:1	0,98/0,26	0,52	3,9/1,05	0,09 <sup>†</sup>
UA + CuA	4:1	0,98/0,13	0,51	3,9/0,53	0,08 <sup>†</sup>
UA + CuA	8:1	0,98/0,06	0,5	3,9/0,26	0,07 <sup>†</sup>

\* 16,8 µg/ml fue la mayor concentración probada; <sup>†</sup> basado en una MBC supuesta para CuA de 33,6 µg/ml.

Tabla 3

Compuesto	Relación molecular	MIC (µg/ml)	FICI	MBC (µg/ml)	FBCI
Ácido úsnico (UA)		3,9		31,25	
Acetato de cobre (I) (CuA)		11,1		22,2	
UA + CuA	1:1	0,98/0,17	0,15	1,95/0,69	0,09
UA + CuA	2:1	0,98/0,09	0,14	1,95/0,35	0,08
UA + CuA	4:1	0,98/0,04	0,13	1,95/0,17	0,07

5

Tabla 4

Compuesto	Relación molecular	MIC (µg/ml)	FICI	MBC (µg/ml)	FBCI
Ácido úsnico (UA)		7,8		15,6	
D-Gluconato de cobre (CuG)		>41,1*		>41,1*	
UA + CuG	2:1	0,98/0,64	0,133 <sup>†</sup>	3,9/2,57	0,28 <sup>†</sup>
UA + CuG	4:1	0,98/0,32	0,129 <sup>†</sup>	3,9/1,29	0,27 <sup>†</sup>
UA + CuG	8:1	0,98/0,16	0,127 <sup>†</sup>	3,9/0,64	0,26 <sup>†</sup>

\* 41,1 µg/ml fue la mayor concentración probada; <sup>†</sup> basado en una MIC/MBC supuesta para CuG de 82,2 µg/ml.

Tabla 5

Compuesto	Relación molecular	MIC (µg/ml)	FICI	MBC (µg/ml)	FBCI
Ácido úsnico (UA)		3,9		31,25	
Cloruro de cobre (II) (CuCl)		12,2		>22,25*	
UA + CuCl	2:1	0,49/0,1	0,133	1,95/0,38	0,07 <sup>†</sup>
UA + CuCl	4:1	0,49/0,05	0,129	1,95/0,19	0,06 <sup>†</sup>
UA + CuCl	8:1	0,49/0,04	0,127	1,95/0,19	0,13 <sup>†</sup>

\* 22,25 µg/ml fue la mayor concentración probada; <sup>†</sup> basado en una MBC supuesta para CuCl de 44,5 µg/ml.

10

[0107] Sorprendentemente, cuando el ácido úsnico y las sales de cobre se combinan a diversas relaciones moleculares, los datos demuestran una interacción antimicrobiana sinérgica (FICI y FBCI registrados a ≤0,5) entre los dos, con la excepción del FICI del acetato de cobre (II). La presencia de niveles incluso bajos de las sales de cobre disminuye significativamente tanto MIC como MBC del ácido úsnico cuando se compara con aquellos registrados para el ácido solo. Esto indica adicionalmente la probable actividad de las formulaciones inventadas como agentes antiacnéicos.

*Ejemplo 3 - actividad contra P. acnes (cloruro de bismuto (III))*

20 [0108] Se llevaron a cabo ensayos de MIC/MBC de combinación de relación fija, como se han descrito anteriormente, usando los compuestos de prueba ácido úsnico y cloruro de bismuto (III) (ambos conseguidos de Sigma-Aldrich, UK). Ambos se disolvieron en DMSO. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

25 [0109] Los resultados se muestran en la Tabla 6 a continuación. Si se muestran dos cifras, la primera se corresponde con el punto final del ácido úsnico (UA) y la segunda con el de la sal metálica en la mezcla.

Tabla 6

Compuesto	Relación molecular	MIC (µg/ml)	FICI	MBC (µg/ml)	FBCI
Ácido úsnico (UA)		3,9		31,25	
Cloruro de bismuto (BisCl)		19		>19*	
UA + BisCl	3:1	0,25/0,07	0,064	1,95/0,6	0,08 <sup>†</sup>
UA + BisCl	6:1	0,25/0,04	0,062	1,95/0,3	0,07 <sup>†</sup>
UA + BisCl	12:1	0,25/0,02	0,061	1,95/0,15	0,06 <sup>†</sup>

\* 19 µg/ml fue la mayor concentración probada; <sup>†</sup> basado en una MBC supuesta para BisCl de 38 µg/ml.

**[0110]** Estos datos muestran que tanto el ácido úsnico como la sal de bismuto son activos contra NCTC 737 de *P. acnes*. Cuando los dos compuestos se combinan, hasta una relación molecular de 12:1 de UA con respecto a BisCl, los datos demuestran una interacción antimicrobiana sinérgica (FICI y FBCI registrados a  $\leq 0,5$ ) entre los dos. La presencia de niveles incluso bajos de la sal de bismuto disminuye significativamente tanto la MIC como la MBC de ácido úsnico cuando se compara con aquellos registrados para el ácido solo. Esto indica la probable actividad de una formulación que contiene tanto ácido úsnico como una sal de bismuto, como agente antiacnéico.

10

#### Ejemplo 4 - formulaciones antiacné tópicas

**[0111]** Los resultados de los ejemplos 1 a 3 muestran que la combinación de ácido úsnico con cualquiera de una sal de cobre o de bismuto puede ser un agente antibacteriano eficaz contra las bacterias asociadas al acné. Esto puede ser de uso en la preparación de formulaciones antibacterianas, en particular para administración tópica a la piel, para uso tanto profiláctico como terapéutico en cualquier contexto en el que se cree que participan tales bacterias como posibles fuentes de infección. Más específicamente, puede ser de uso en la preparación de formulaciones antiacné, nuevamente adecuadamente para uso tópico.

**[0112]** Una formulación tópica para su uso en el tratamiento de acné puede prepararse, por ejemplo, combinando ácido úsnico con una sal de cobre tal como sulfato de cobre, o con una sal de bismuto tal como cloruro de bismuto, en un vehículo de fluido adecuado y opcionalmente junto con aditivos convencionales. Tales vehículos y aditivos pueden encontrarse, por ejemplo, en Williams' Transdermal and Topical Drug Delivery, Pharmaceutical Press, 2003 y otros libros de referencia similares, y/o en Rolland A et al, "Site-specific drug delivery to pilosebaceous structures using polymeric microspheres", Pharm Res 1993; 10: 1738-44; Mordon S et al, "Site-specific methylene blue delivery to pilosebaceous structures using highly porous nylon microspheres: an experimental evaluation", Lasers Surg Med 2003; 33: 119-25; y Alvarez-Roman R et al, "Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles", J Controlled Release 2004; 99: 53-62.

**[0113]** La formulación puede prepararse y administrarse usando técnicas conocidas. Puede tomar, por ejemplo, la forma de una crema, loción o en particular un gel.

**[0114]** Las concentraciones de los dos agentes activos pueden estar en los intervalos descritos anteriormente, y se determinarán basándose en el uso previsto de la formulación, su modo previsto de administración y las actividades de los agentes activos elegidos particulares. Adecuadamente, la formulación se administra por vía tópica a piel afectada por acné.

**[0115]** Incluso en casos en los que una combinación de ácido úsnico o un usnato con una sal de cobre o de bismuto tiene una actividad antibacteriana indiferente, a diferencia de sinérgica, en comparación con la de los compuestos individuales, esto puede ser de beneficio considerable cuando se preparan formulaciones para uso tópico. Uno de los compuestos puede usarse para sustituir una proporción del otro, reduciendo así cualquier efecto secundario y/u otras propiedades no deseables de la combinación sin excesiva pérdida de actividad antibacteriana.

40

**REIVINDICACIONES**

1. Formulaci3n antibacteriana o antiacné adecuada para administraci3n t3pica o local a la piel humana que contiene (a) 3cido 3snico o un usnato y (b) una sal met3lica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto, y mezclas de las mismas, donde si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto.  
5
2. La formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, donde el componente (a) es 3cido 3snico.
3. La formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 2, donde el componente (b) se selecciona de sales de cobre y mezclas de las mismas.  
10
4. La formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 2, donde el componente (b) se selecciona de sales de bismuto y mezclas de las mismas.
- 15 5. La formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que est3 en forma de un fluido.
6. La formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5, que est3 en forma de una loci3n, crema, pomada, barniz, espuma, pasta o gel.
- 20 7. Un producto que incorpora una formulaci3n antibacteriana o antiacné seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
8. Un kit para preparar una formulaci3n antibacteriana o antiacné, comprendiendo el kit fuentes de (a) 3cido 3snico o un usnato y (b) una sal met3lica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto, y mezclas de las mismas, junto con instrucciones para combinar los dos componentes de manera que produzcan la formulaci3n a o antes del momento de uso previsto, y/o para la co-administraci3n de los dos componentes a una superficie tal como la piel, en el que si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto.  
25
9. Una formulaci3n que contiene (a) 3cido 3snico o un usnato y (b) una sal met3lica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto, y mezclas de las mismas, donde si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto, para su uso en el tratamiento de una afecci3n que es causada por, transmitida por y/o agravada por actividad bacteriana.  
30
10. La formulaci3n para su uso seg3n la reivindicaci3n 9, donde la afecci3n es acné.  
35
11. La formulaci3n para su uso seg3n la reivindicaci3n 9 o la reivindicaci3n 10, donde el tratamiento se administra por v3a t3pica.
12. Un m3todo de control del crecimiento de una bacteria, comprendiendo el m3todo aplicar, a un 3rea o superficie no viviente que est3 infectada o que se sospecha que est3 infectada o susceptible de ser infectada con la bacteria, una formulaci3n que contiene (a) 3cido 3snico o un usnato y (b) una sal met3lica seleccionada de sales de cobre, sales de bismuto, y mezclas de las mismas, donde si el componente (a) es un usnato, los componentes (a) y (b) no son el mismo compuesto.  
40