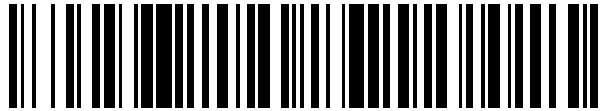


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 066**

51 Int. Cl.:

A61K 8/97 (2007.01)
A61K 36/9068 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 36/708 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2014 PCT/US2014/013120**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14117056**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2014 E 14742746 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2948129**

54 Título: **Compuestos terapéuticos**

30 Prioridad:

25.01.2013 US 201361757058 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2018

73 Titular/es:

**WINTERMUTE BIOMEDICAL, INC. (100.0%)
1121 East Broadway Street, Suite 124
Missoula, MT 59802, US**

72 Inventor/es:

**HALE, WESTON, J. y
RAU, THOMAS, F.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 659 066 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

Compuestos terapéuticos

5 **Antecedentes de la invención**

Las infecciones bacterianas de la piel y del tejido subyacente constituyen un problema de tratamiento clínico significativo. Estos tipos de infecciones implican habitualmente bacterias Gram-positivas que colonizan la piel y el tejido subyacente y sus síntomas pueden variar de incomodidad leve a muerte. Las bacterias provocan varias afecciones cutáneas tales como impétigo, celulitis, forúnculos y acné. Las infecciones del tejido profundo de heridas quirúrgicas o heridas traumáticas pueden invadir el torrente sanguíneo lo que conduce a septicemia y muerte.

En la actualidad, muchas infecciones cutáneas que están provocadas por bacterias Gram-positivas se tratan de forma agresiva con antibióticos. Sin embargo, a medida que las cepas de bacterias patógenas desarrollan mecanismos de resistencia a antibióticos, se hace crucial desarrollar nuevas terapias que inhiban el crecimiento bacteriano sin usar antibióticos tradicionales. En años recientes, el problema de la resistencia bacteriana a antibióticos se ha hecho mucho más reconocido con el desarrollo de las denominadas "bacterias multirresistentes" tales como *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina (MRSA) y enterococo resistente a vancomicina (VRE). Estas bacterias son patógenos cutáneos habituales que han desarrollado resistencia a antibióticos significativa. Con un uso continuo de antibióticos tanto en seres humanos como en animales criados para consumo, muchas cepas comunes de bacterias cutáneas están desarrollando resistencia a antibióticos amplia lo que conduce a problemas de cuidado de salud graves. Son bacterias comunes que están implicadas en infecciones cutáneas *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, *E. faecalis* y *S. agalactiae*. A medida que estas bacterias colonizan la piel degradan la epidermis, e inducen una respuesta inflamatoria y, si se dejan sin tratar, invaden el tejido más profundo provocando celulitis. En casos extremos, las bacterias invaden el sistema circulatorio provocando septicemia y posible muerte.

Se ha hecho evidente para la comunidad médica que deben desarrollarse nuevos tratamientos para abordar este problema. Sin embargo, muchas compañías farmacéuticas no han buscado de forma agresiva el desarrollo de nuevos tratamientos antimicrobianos para infecciones cutáneas y de heridas.

Sumario

En general, la presente divulgación se refiere al descubrimiento de compuestos que muestran propiedades terapéuticas cuando se usan para tratar, por ejemplo, infecciones cutáneas o heridas. Estos compuestos terapéuticos pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad, afección o síntoma en un paciente (por ejemplo ser humano) provocado por una infección (por ejemplo, una infección bacteriana, fúngica, vírica o parasitaria de la piel) o para promover la curación de heridas. En consecuencia, se desvela en el presente documento un compuesto terapéutico que contiene L-arginina, ácido undecilénico y extracto de *Rheum officinale*, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la cantidad de L-Arginina en la terapia de combinación es de aproximadamente 5 % p/v a 500 % p/v. En otra realización, la cantidad de ácido undecilénico en la terapia de combinación es de aproximadamente 2 % v/v a 50 % v/v. En una realización adicional, la cantidad de extracto de *Rheum officinale* en la terapia de combinación es de aproximadamente 0,025 % p/v a 2,5 % p/v. En otra realización, la cantidad de L-Arginina es de aproximadamente 50 % p/v, la cantidad de ácido undecilénico es de aproximadamente 20 % v/v, y la cantidad de extracto de *Rheum officinale* es aproximadamente 0,25 % p/v. En todas las realizaciones, la terapia de combinación puede incluir un aditivo de enfriamiento o calentamiento, tal como mentol, o un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En todas las realizaciones, el compuesto puede optimizarse para aplicación tópica.

También se desvela un método para tratar un paciente (tal como un ser humano) que padece una enfermedad administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la divulgación. En una realización, el paciente padece, o está en riesgo de contraer, una enfermedad cutánea tal como acné, psoriasis o eccema. En otra realización, el paciente padece una infección provocada por un agente microbiano, vírico o fúngico. En una realización adicional, el paciente padece, o está en riesgo de desarrollar, una quemadura, un corte, una perforación o una herida por abrasión. En todas estas realizaciones, se administra al paciente el compuesto terapéutico que contiene aproximadamente 50 % p/v de L-arginina, aproximadamente 20 % v/v de ácido undecilénico, y 0,25 % p/v de extracto de *Rheum officinale*.

También se desvela en el presente documento un kit que contiene el compuesto terapéutico de la divulgación e instrucciones útiles para administrar la terapia a un paciente que lo necesita.

Se describen en detalle posteriormente realizaciones, elementos y ventajas adicionales, así como la estructura y operación de las diversas realizaciones, en referencia a los dibujos adjuntos.

A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Las siguientes referencias proporcionan a un experto en la materia una definición general de muchos de los términos usados: Singleton *et al.*, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2ª ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science y Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5ª Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale y Marham. Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les asignan a no ser que se especifique de otro modo.

Como se usa en el presente documento, la forma singular “un” y “el,” incluye referencias plurales a no ser que el contexto claramente indique otra cosa. Por ejemplo, la expresión “una célula” incluye una pluralidad de células. La expresión “una molécula de ácido nucleico” incluye una pluralidad de moléculas de ácido nucleico.

Como se usa en el presente documento, las expresiones posteriores tienen los significados indicados.

El término “acilo” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo sea carbono. Un grupo “acetilo” se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$.

Un grupo “alquilcarbonilo” o “alcanoilo” se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoilo y arilo.

El término “alqueno” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena sencilla o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces opcionalmente sustituidos y que contienen de 2 a 20, preferentemente de 2 a 6, átomos de carbono. Alqueno se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido a dos o más posiciones tales como etileno $[(-CH=CH-),(-C::C-)]$. Los ejemplos de radicales de alqueno incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares.

El término “alcoxi” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de alquil éter, opcionalmente sustituido en el que el término se define posteriormente. Los ejemplos de radicales de alquil éter incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término “alquilo” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de alquilo de cadena sencilla o cadena ramificada opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 20 e incluyendo 20, preferentemente de 1 a 10, y más preferentemente de 1 a 6, átomos de carbón. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Los ejemplos de radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares.

El término “alquilamino” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo, opcionalmente sustituido unido al resto molecular parental mediante un grupo amino. Los grupos alquilamino pueden ser mono- o di-alquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

El término “alquiltio” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de alquiltioéter (R-S-) en el que el término alquilo es como se ha definido anteriormente y en el que el azufre puede estar oxidado de forma sencilla o doble. Los ejemplos de radicales de alquil tioéter incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares.

El término “alquinilo” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena sencilla o cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20, preferentemente de 2 a 6, más preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono. “Alquinilo” se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos posiciones tales como etileno $(-C::C-, -C\equiv C-)$. Los ejemplos de radicales de alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo y similares.

El término “amido”, como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino como se describe posteriormente unido al resto molecular parental mediante un grupo carbonilo o viceversa.

El término “amino” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en el que R y R' se seleccionan de forma independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede en sí mismo estar opcionalmente sustituido.

El término “arilo” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que dichos anillos pueden unirse entre sí de una manera colgante o puede fusionarse opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno, un alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un alcoxilo, un radical de arilo, una función nitro, un radical de poliéter, un radical de heteroarilo,

un radical de benzoílo, un grupo de alquil éster, un ácido carboxílico, un hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

- 5 Los términos “arilalquilo” o “aralquilo” como se usan en el presente documento, solos o en combinación se refieren a un grupo arilo unido al resto molecular parental mediante un grupo alquilo.

El término “ariloxi” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental mediante un átomo de oxígeno.

- 10 La expresión “radical de poliéter” significa un radical de poliéter que contiene de 2 a 6 átomos de carbono interrumpidos con al menos un átomo de oxígeno, tal como radicales de metoximetilo, etoximetilo o metoxietoximetilo o metoxietilo.

- 15 Los términos “benzo” y “benz” como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren al radical divalente C_6H_4 = derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

- 20 Los términos “carbamato” y “carbamoílo” como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que puede unirse al resto molecular parental del extremo de nitrógeno o ácido, y que puede sustituirse opcionalmente como se define en el presente documento.

El término “carbonilo” como se usa en el presente documento, cuando está solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.

- 25 El término “carboxi”, como se usa, se refiere a -C(O)OH o el anión “carboxilato” correspondiente, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo RC(O)O-, donde R es como se define en el presente documento. Un grupo “C-carboxi” se refiere a un grupo -C(O)O en el que R es como se define en el presente documento.

- 30 La expresión “estabilidad química” en consecuencia significa que el contenido muestra muy poca variación con respecto al contenido inicial, concretamente, que la variación de contenido de principio activo en el tiempo T no debería ser menor del 90 % hasta más particularmente del 95 % del contenido inicial a T0.

El término “ciano” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a -CN.

- 35 El término “cicloalquilo” o, como alternativa, “carbociclo”, como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 12, preferentemente de cinco a siete, miembros de anillo de átomo de carbono y que puede opcionalmente ser un sistema de anillo benzo fusionado que está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de dichos radicales de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. Se pretende que “bicíclico” y “tricíclico” como se usa en el presente documento incluyan ambos sistemas de anillo fusionados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno así como el tipo multicíclico (multicentro) saturado o parcialmente insaturado. Este último tipo de isómero se ejemplifica, en general, por biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.

El término “éster” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxilo que une dos restos ligados en átomos de carbono.

- 50 El término “éter” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un átomo de oxígeno que une dos restos ligados en átomos de carbono.

Los términos “halo” o “halógeno” como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 55 El término “haloalquilo” como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de alquilo que tiene el significado definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno. Están abarcados específicamente radicales de monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales de dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Haloalquileno” se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CHF-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares.

- 65

El término "heteroalquilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a una cadena sencilla o ramificada estable, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, completamente saturada o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o los heteroátomos O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo de heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a anillos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 7 miembros, preferentemente de 5 a 7 miembros, o anillos policíclicos fusionados en los que al menos uno de los anillos fusionados está insaturado, en el que al menos un átomo se selecciona del grupo que consiste en O, S y N. El término también abarca grupos policíclicos fusionados en los que se fusionan radicales heterocíclicos con radicales de arilo, en los que se fusionan radicales de heteroarilo con otros radicales de heteroarilo, o en los que se fusionan radicales de heteroarilo con radicales de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" e, indistintamente, "heterociclilo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren cada uno a un radical heterocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene al menos un, preferentemente de 1 a 4, y más preferentemente de 1 a 2 heteroátomos como miembros de anillo, en los que cada uno de dichos heteroátomos puede seleccionarse de forma independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que hay preferentemente de 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo, más preferentemente de 3 a 7 miembros de anillo en cada anillo, y más preferentemente de 5 a 6 miembros de anillo en cada anillo. Se pretende que "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" incluyan sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillos fusionados carbocíclicos y benzo fusionados; adicionalmente, ambos términos incluyen también sistemas en los que un anillo de heterociclo está fusionado con un grupo arilo, como se define en el presente documento, o un grupo heterociclo adicional. Los grupos de heterociclilo se ejemplifican por aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos de heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos a no ser que se prohíba de forma específica.

El término "hidroxilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $-\text{OH}$.

La expresión "en la cadena principal" se refiere a la cadena más larga contigua o adyacente de átomos de carbono partiendo del punto de unión de un grupo con los compuestos.

La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena sencilla más larga de átomos seleccionada de forma independiente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término "inferior" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, significa que contiene de 1 a e incluyendo 6 átomos de carbono.

La expresión "ion con carga negativa" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier ion o molécula con carga negativa, bien inorgánica (por ejemplo, Cl^- , Br^- , I^-) o bien orgánica (por ejemplo, TsO^- (es decir, tosilato)).

El término "nitro" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a $-\text{NO}_2$.

El término "perhaloalquilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo de alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

Puede usarse cualquier definición en el presente documento en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento colgante de cualquiera de dichas definiciones es el que une al resto parental. Por ejemplo, el alquilamido de grupo compuesto representaría un grupo alquilo unido a la molécula parental mediante un grupo amido, y el término alcoxilquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula parental mediante un grupo alquilo.

Cuando un grupo se define como "nulo", se entiende que dicho grupo está ausente.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o no sustituido.

5 Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de los siguientes grupos o un conjunto de grupos designado particular, solo o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanolio inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, ariltio, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, arilsulfonilo, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior.

10 Pueden unirse entre sí dos sustituyentes para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que consiste en de cero a tres heteroátomos, por ejemplo que forman metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar insustituido (por ejemplo, -CH₂CH₃), completamente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, -CH₂CF₃).

15 Cuando se indican sustituyentes sin calificación con respecto a la sustitución, se abarcan formas tanto sustituidas como insustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", se entiende específicamente la forma sustituida. Adicionalmente, diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto particular pueden definirse según sea necesario; en estos casos, se definirá la sustitución opcional, con frecuencia inmediatamente después de la expresión "opcionalmente sustituido con".

20 Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Estos centros se designan con los símbolos "R" o "S," dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debería entenderse que la divulgación abarca todas la formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo diastereoméricas, enantioméricas, y formas epiméricas, así como d-isómeros y l-isómeros, y mezclas de los mismos. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación tal como conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Están disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse por técnicas conocidas en este campo compuestos de partida de estereoquímica particular. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como isómeros geométricos. La presente divulgación incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, pueden existir compuestos como tautómeros; se proporcionan todos los isómeros tautoméricos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente divulgación.

25

30

35

Los isómeros ópticos son compuestos con la misma fórmula molecular pero que difieren en la dirección en que rotan la luz polarizada en plano. Existen dos tipos de isómeros ópticos. El primer tipo de isómeros ópticos son compuestos que son imágenes especulares entre sí pero no pueden superponerse entre sí. Estos isómeros se denominan "enantiómeros". El segundo tipo de isómeros ópticos son moléculas que no son imágenes especulares sino que cada molécula rota la luz polarizada en plano y se considera ópticamente activa. Dichas moléculas se denominan "diastereoisómeros". Los diastereoisómeros difieren no solamente en el modo en que rotan la luz polarizada en plano, sino también sus propiedades físicas. La expresión "isómero óptico" comprende más particularmente los enantiómeros y los diastereoisómeros, en forma pura o en forma de una mezcla.

40

45

El término "enlace" se refiere a un enlace covalente entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos por el enlace son parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple a no ser que se especifique de otro modo. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que puede estar presente o ausente un enlace adicional en esa posición.

50

La expresión "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección terapéutica o un trastorno descrito en la presente divulgación. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada principio activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

55

La expresión "agente de captura de imágenes" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier resto útil para la detección, el seguimiento o la visualización de un compuesto cuando se acople al mismo. Los agentes de captura de imágenes incluyen, por ejemplo, una enzima, un marcador fluorescente (por ejemplo, fluoresceína), un marcador luminiscente, un marcador bioluminiscente, un marcador magnético, una partícula metálica (por ejemplo, una partícula de oro), una nanopartícula, un anticuerpo o fragmento del mismo (por ejemplo, una molécula de Fab, Fab' o F(ab')₂) y biotina. Un agente de captura de imágenes puede acoplarse a un compuesto mediante, por ejemplo, un enlace covalente, enlace iónico, interacción de van der Waals o un enlace hidrófobo. Un agente de captura de imágenes puede ser un radiomarcador acoplado a un compuesto de la divulgación, o un radioisótopo

60

65

incorporado en la estructura química de un compuesto de la divulgación. Los métodos de detección de dichos agentes de captura de imágenes incluyen, pero sin limitación, tomografía de emisión de positrones (TEP), tomografía computarizada por rayos X (TC) y captura de imágenes por resonancia magnética (IRM).

- 5 Se pretende que la expresión "terapéuticamente eficaz" califique la cantidad de principios activos usados en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno. Esta cantidad conseguirá el objetivo de reducir o eliminar la enfermedad o el trastorno.

- 10 La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos (o sales, ésteres, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc., de los mismos) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, son adecuados con una relación de beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido.

- 15 Como se usa en el presente documento, se pretende que la referencia a "tratamiento" de un paciente incluya profilaxis. El término "paciente" significa mamíferos y no mamíferos. Los mamíferos significan cualquier miembro de la clase de mamíferos incluyendo, pero sin limitación, seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos: animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, y similares. El término "paciente" no indica una edad o un sexo particular

- 25 El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Ciertos compuestos también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology*, Testa, Bernard y Wiley-VHCA, Zúrich, Suiza 2003. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimenta fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado. Los profármacos son con frecuencia útiles porque, en algunas infecciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto, o fármaco parental. Pueden estar, por ejemplo, biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco parental no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental. Se conocen en la técnica una amplia diversidad de derivados profarmacológicos, tales como los que se basan en escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados peptídicos de un compuesto.

- 40 Los compuestos de la divulgación pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente divulgación incluye compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, en particular sales de adición de ácidos. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Dichas sales de adición de ácidos normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales farmacéuticamente no aceptables pueden ser útiles en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y ser farmacéuticamente aceptables. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, refiérase a Stahl, P. Heinrich, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCHA, Zúrich, Suiza (2002).

- 50 La expresión "sal terapéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos que son solubles en agua o en aceite o dispersables y terapéuticamente aceptables como se define en el presente documento. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos pueden cuaternizarse con metil, etil, propil y butil cloruros, bromuros y yoduros; dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos; decil, lauril, miristil y esteril cloruros, bromuros y yoduros; y bencil y fenil bromuros. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. También pueden formarse sales por coordinación de los compuestos con un metal alcalino o ion alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente divulgación contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos y similares.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

La **Figura 1** es un gráfico de barras que muestra la inhibición del crecimiento *in vitro* de cinco cepas bacterianas Gram-positivas (MRSA, *S. pyogenes*, *S. pneumonia*, *E. faecalis* y *S. agalactiae*) cuarenta y ocho horas después de la inoculación. La exploración en placas de SBA mostró que WT13-12 inhibió completamente el crecimiento de MRSA, *S. pyogenes* y *S. pneumonia*. WT13-12 también inhibió parcialmente el crecimiento de *E. faecalis* (30 %) y *S. agalactiae* (48 %). El crecimiento de bacterias en vehículos se estableció a 100 % de crecimiento (no inhibido). Todos los datos se compararon con vehículo en un ensayo de T de dos colas, para muestras no relacionadas. n=4 placas de ensayo por grupo.

La **Figura 2** es un gráfico de barras que muestra la inhibición del crecimiento *in vitro* de *B. fragilis* mediante WT13-12 cuarenta y ocho horas después de la inoculación. La exploración en medio de carne cocinada mostró que WT13-12 inhibía completamente el crecimiento de *B. fragilis*. Todos los datos se compararon con el vehículo en un ensayo de T de dos colas, para muestras no relacionadas. n=4 tubos por grupo.

La **Figura 3** es un gráfico de barras que muestra la inhibición del crecimiento *in vitro* de *C. albicans* mediante WT13-12 cuarenta y ocho horas después de la inoculación. La exploración en placas de SBA mostró que WT13-12 inhibía completamente el crecimiento de *C. albicans*. Todos los datos se compararon con el vehículo en un ensayo de T de dos colas, para muestras no relacionadas. n=4 placas de ensayo por grupo.

La **Figura 4** es un gráfico de barras que muestra la inhibición del crecimiento *in vitro* de MRSA, frente al control, veinticuatro horas después de inoculación cuando se incubó con WT13-12, ácido undecilénico (UCA) solamente, L-Arginina (LAR) solamente, extracto de *Rheum officinale* (CHR) solamente, y combinaciones dobles de cada uno. La exploración en placas de SBA mostró que WT13-12 inhibía significativamente el crecimiento de MRSA. Las moléculas constitutivas no tuvieron ningún efecto en el crecimiento de MRSA cuando se aplicaron individualmente o en combinaciones dobles. Todos los datos se obtuvieron comparando el crecimiento de un grupo de control con los grupos de tratamiento. Cada tratamiento se comparó con el vehículo en un post-hoc de Tukey de ANOVA de una vía. n=4 placas de ensayo por grupo. ***= p<0,001.

La **Figura 5** es un gráfico de barras que muestra la inhibición del crecimiento *in vitro* de *Streptococcus agalactiae* (estrep beta del Grupo B), frente a control, veinticuatro horas después de la inoculación cuando se incubó con WT13-12, ácido undecilénico (UCA) solamente, L-Arginina (LAR) solamente, extracto de *Rheum officinale* (CHR) solamente y combinaciones dobles de cada uno. La exploración en placas de SBA mostró que WT13-12 inhibía completamente el crecimiento de *S. agalactiae*. De las moléculas constitutivas, solamente UCA tuvo un efecto significativo en el crecimiento de *S. agalactiae*, sin embargo, WT13-12 fue significativamente más eficaz que UCA en la inhibición del crecimiento. Todos los datos se obtuvieron comparando el crecimiento de un grupo de control con los grupos de tratamiento. Cada tratamiento se comparó con el vehículo en un post-hoc de Tukey de ANOVA de una vía. n=4 placas de ensayo por grupo. **=p<0,01, ***=p<0,001.

La **Figura 6** es un gráfico de barras que muestra la inhibición del crecimiento *in vitro* de *Streptococcus pyogenes* (estrep hemolítico beta del Grupo A), frente a control, veinticuatro horas después de la inoculación cuando se incubó con WT13-12, ácido undecilénico (UCA) solamente, L-Arginina (LAR) solamente, extracto de *Rheum officinale* (CHR) solamente, y combinaciones dobles de cada uno. La exploración en placas de SBA mostró que WT13-12 inhibió completamente el crecimiento de *S. pyogenes*. De las moléculas constitutivas, UCA solamente, CHR+LAR y CHR+UCA tuvieron efectos inhibidores significativos en el crecimiento de *S. pyogenes*. WT13-12 fue significativamente más eficaz en la inhibición del crecimiento. Todos los datos se obtuvieron comparando el crecimiento de un grupo de control con los grupos de tratamiento. Cada tratamiento se comparó con el vehículo en un post-hoc de Tukey de ANOVA de una vía. n=4 placas de ensayo por grupo. ***=p<0,001 vehículo frente a grupos; †=p<0,01 WT13-12 frente grupos.

La **Figura 7** es un gráfico de barras que muestra la inhibición del crecimiento *in vitro* de *Enterococcus faecalis* (enterococo del grupo D), frente a control, veinticuatro horas después de la inoculación cuando se incubó con WT13-12, ácido undecilénico (UCA) solamente, L-Arginina (LAR) solamente, extracto de *Rheum officinale* (CHR) solamente, y combinaciones dobles de cada uno. La exploración en placas de SBA mostró que WT13-12 inhibía significativamente el crecimiento de *E. faecalis*. Ninguna de las otras combinaciones mostró efecto inhibidor en el crecimiento. Todos los datos se obtuvieron comparando el crecimiento de un grupo de control con los grupos de tratamiento. Cada tratamiento se comparó con el vehículo en un post-hoc de Tukey de ANOVA de una vía. n=4 placas de ensayo por grupo. ***=p<0,001 vehículo frente a grupos.

La **Figura 8** es un gráfico de barras que muestra la reducción *in vivo* de septicemia de MRSA en ratas (*Rattus norvegicus*, cepa: Sprague-Dawley) tratadas con WT13-12. De los ocho animales infectados por MRSA tratados con solución salina, seis animales (75,0 %) tuvieron cultivos sanguíneos positivos para MRSA en cuatro días después de la infección. Uno de los ocho animales requirió sacrificio temprano debido a septicemia aguda e insuficiencia multiorgánica. Por el contrario, de los ocho animales infectados tratados con WT13-12, ninguno tuvo cultivos sanguíneos positivos. Ensayo de T de dos colas. n=8

La **Figura 9** es un gráfico de barras que muestra la reducción *in vivo* de la neutropenia inducida por MRSA en ratas tratadas con WT13-12. Los animales infectados por MRSA, tratados con solución salina, tuvieron neutropenia grave (WBC<3) en tres de los siete animales. Un animal tratado con solución salina que padeció septicemia aguda tuvo un recuento de WBC de 32 y se excluyó como un valor atípico fisiológico alto. Todos los animales tratados con WT13-12 tuvieron recuentos de WBC en el intervalo normal (5,5-12).

La **Figura 10** es un gráfico de barras que muestra la reducción de tejido muerto inducido por MRSA, bacterias y residuos celulares en ratas tratadas con WT13-12. A medida que se abrió cada herida, se tomó un hisopo del tejido y después se agitó en 3 ml de caldo de cultivo estéril. El caldo de cultivo se leyó después

espectrofotométricamente para evaluar objetivamente la limpieza de la herida. Cuanto mayor sea la densidad óptica (DO) a 660 nm, mayor será la cantidad de tejido muerto, bacterias y residuos celulares en la solución, indicando una "herida sucia". El tratamiento con WT13-12 redujo significativamente ($p < 0,001$) la cantidad de tejido muerto, bacterias y residuos celulares en la herida. Este efecto se verificó adicionalmente realizando una inspección visual. El tejido tratado con solución salina, en todos los casos, tuvo al menos un absceso presente. Por el contrario, ninguno de los animales con WT13-12 tuvo abscesos presentes. También estuvieron presentes manchas de tejido necrótico (manchas de tejido negras, blandas) en todas las heridas tratadas con solución salina y ausentes en todas las heridas tratadas con WT13-12. Ensayo de T de dos colas para muestras no relacionadas, $n=8$.

Descripción detallada

Las terapias en combinación de la presente divulgación son eficaces en la inhibición, por ejemplo, del crecimiento bacteriano, fúngico y vírico mientras que ayudan al mismo tiempo en la curación de heridas. Las terapias de combinación contienen cantidades terapéuticamente eficaces de L-Arginina, ácido undecilénico y el extracto de *Rheum officinale* (ruibarbo palmado). La combinación de estos tres componentes ejerce un mecanismo de acción biológico, sinérgico, no aditivo. Además, se ha descubierto que la combinación de estos tres compuestos confiere mayor beneficio terapéutico a un paciente tratado (por ejemplo, un ser humano) que la administración secuencial de los compuestos individuales.

Las terapias de combinación enseñadas en el presente documento son útiles para tratar síntomas, afecciones y enfermedades provocadas por, por ejemplo, infecciones bacterianas, fúngicas o víricas en un paciente (por ejemplo, un ser humano). En una realización, una terapia de combinación se formula para aplicación tópica para tratar trastornos, infecciones o afecciones cutáneas tales como, por ejemplo, psoriasis, acné y eccema. En otra realización, una terapia de combinación se formula para aplicación a un sitio de herida (por ejemplo, piel o tejido quemado).

La divulgación presenta preparaciones farmacéuticas y los medicamentos obtenidos de las mismas. Los métodos y formulaciones para preparar las terapias de combinación se desvelan aquí y en los Ejemplos.

Extracto de *Rheum officinale*

Puede prepararse extractos de *Rheum officinale* de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, infusión de maceración, digestión, decocción, percolación, extracción continua en caliente, extracción alcohólica acuosa por fermentación, extracción contracorriente (ultrasonidos), y extracción de líquido supercrítico, como se describe en Handa *et al.*, "Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants," United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology, Trieste (2008)

Aditivos

En algunas formulaciones de las terapias de combinación, puede ser apropiado o preferible incluir aditivos que modifiquen o mejoren las cualidades cosméticas del producto final. Por ejemplo, una o más sustancias adicionales con un efecto de enfriamiento fisiológico pueden usarse como un componente en una mezcla, se seleccionan aquí de la siguiente lista: mentol y derivados de mentol (por ejemplo L-mentol, D-mentol, mentol racémico, isomentol, neoisomentol, neomentol) mentiléteres (por ejemplo (l-metitoxi)-1,2-propandiol, (l-mentoxi)-2-metil-1,2-propandiol, 1-mentil-metiléter), mentilésteres (por ejemplo, mentilformiato, mentilacetato, mentilisobutirato, mentilactatos, L-mentil-L-lactato, L-mentil-D-lactato, mentil-(2-metoxi)acetato, mentil-(2-metoxietoxi)acetato, mentilpiroglutamato), mentilcarbonatos (por ejemplo, mentilpropilenglicolcarbonato, mentiletilenglicolcarbonato, mentilglicerolcarbonato o mezclas de los mismos), los semi-ésteres de mentoles con un ácido dicarboxílico o derivados de los mismos (por ejemplo mono-mentilsuccinato, monomentilglutarato, mono-mentilmalonato, éster-N,N-(dimetil)amida de ácido O-mentil succínico, éster amida de ácido O-mentil succínico), amidas de ácido mentanocarboxílico (en este caso, preferentemente ácido metano-carboxílico-N-etilamida [WS3] o N.sup..alfa-(mentanocarbonil)-glicinetiléster [WS5], como se describe en la patente de Estados Unidos. N.º 4.150.052, ácido mentanocarboxílico-N-(4-cianofenil) amida o ácido mentanocarboxílico-N-(4-cianometilfenil) amida como se describe en el documento WO 2005/049553, ácido mentanocarboxílico-N-(alcoxialquil)amida, mentona y derivados de mentona (por ejemplo, glicerol cetal de L-mentona), derivados de ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butírico (por ejemplo ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)butírico-N-metilamida [WS23]), isopulegol o sus ésteres (l(-)-isopulegol, l(-)-isopulegolacetato), derivados de mentano (por ejemplo p-mentano-3,8-diol), cubebol o mezclas sintéticas o naturales, que contienen cubebol, derivados de pirrolidona de derivados de cicloalquidiona (por ejemplo, 3-metil-2(1-pirolidinil)-2-ciclopenten-1-ona) o tetrahidropirimidin-2-ona (por ejemplo icilina o compuestos relacionados, como se describe en el documento WO 2004/026840).

Como alternativa, las terapias de combinación descritas en el presente documento pueden incluir aditivos que provocan una sensación de calor, aguda, de cosquilleo o punzante en la piel o en las membranas mucosas, particularmente sabores con un efecto productor de calor y/o compuestos de sabor picante (sustancias picantes),

como se describe en el documento WO 2005/123101.

Formulación y Administración de Compuestos

5 Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento y purificación final de los compuestos mediante reacción de un grupo carboxilo con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanelina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N'*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

15 Una sal de un compuesto puede prepararse mediante reacción del compuesto apropiado en forma de la base libre con el ácido apropiado. Los nuevos compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse en una forma de sales farmacéuticamente aceptables que se prepararán a partir de bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas incluyendo, pero sin limitación, sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, de sodio, de zinc y similares. Las sales derivadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, etilamina, 2-dietilaminoetano, 1,2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidroxilamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, trishidroximetil amino metano, tripropilamina y trometamina.

30 Si los compuestos son básicos, podrían prepararse sales en forma de sales farmacéuticamente aceptables que se preparen a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos incluyendo, pero sin limitación, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, tartárico, cítrico, acético, fumárico, alquilsulfónico, naftalenosulfónico, *para*-toluenosulfónico, ácidos canfóricos, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, glucónico, glutámico, isetónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico y succínico.

35 Aunque puede ser posible que los compuestos se administren como el producto químico en bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. En consecuencia, se desvela en el presente documento una formulación farmacéutica que comprende un compuesto o una sal, éster, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y opcionalmente uno o más principios terapéuticos adicionales. El vehículo o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos para el receptor de los mismos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, los vehículos y los excipientes bien conocidos según sea adecuado y como se entiende en este campo, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse de una manera que se conoce por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, composición de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inmovilización o compresión.

45 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor. Cuando se usan en los métodos de captura de imágenes de diagnóstico de la divulgación, los compuestos se administran preferentemente al paciente (por ejemplo, un ser humano) mediante inyección intravenosa. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la divulgación o una sal, un éster, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo de forma uniforme e íntima en asociación el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada.

60 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada una cantidad predeterminada de principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como una embolada, un electuario o una pasta.

65 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como

- glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes.
- 5 Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse de modo que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal
- 10 como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil
- 15 pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.
- Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo,
- 20 ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en una condición liofilizada (criodesecada) que requiera solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua sin pirógenos estéril, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.
- 30 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa (oleosa) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como etil oleato o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
- 40 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos desvelados en el presente documento también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción larga pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco
- 45 solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.
- Para administración bucal o sublingual, los compuestos pueden tomar la forma de comprimidos, grageas, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el principio activo aromatizado tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.
- 50 Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.
- 55 Los compuestos pueden administrarse por vía tópica, es decir mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto por vía externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, el ojo y la nariz, de modo que el compuesto no entre significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal, e intramuscular.
- 60 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones sólidas, líquidas o semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel al sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, el oído o la nariz. El principio activo puede comprender, para administración tópica del 0,001 % al 10 % p/p, por ejemplo del 1 % al 2 % en peso de la formulación. Pueden comprender sin embargo hasta 10 % p/p pero preferentemente comprenderán menos del 5 %
- 65 p/p, más preferentemente del 0,1 % al 1 % p/p de la formulación.

Mediante la vía tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de líquido o semilíquido tal como pomadas o en forma de sólido tal como polvos. También puede estar en forma de suspensiones tales como microesferas poliméricas, o parches poliméricos e hidrogeles que permiten una liberación controlada. Esta composición tópica puede estar en forma anhidrida, en forma acuosa o en forma de una emulsión. Los compuestos se usan por vía

5 tópica a una concentración generalmente de entre 0,001 % y 10 % en peso y preferentemente entre 0,01 % y 1 % en peso, en relación con el peso total de la composición.

Para administración por inhalación, los compuestos se administran en consecuencia convenientemente a partir de un insuflador, envases presurizados de nebulizador u otros medios convenientes para suministrar una pulverización de aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Como alternativa, para administración por inhalación o insuflación, los compuestos pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición de polvo puede presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases de blíster de los que puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

10

15

Son formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas las que contienen una dosis eficaz, como se indica posteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

20

Debería entenderse que además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las formulaciones de la presente divulgación pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

25

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de compuesto que es eficaz a dicha dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, habitualmente de aproximadamente 10 mg a 200 mg.

30

Los compuestos pueden administrarse a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg del peso corporal, en de 1 a 3 tomas de dosificaciones. Además, los compuestos pueden usarse de forma sistémica, a una concentración en general de entre 0,001 % y 10 % en peso y preferentemente entre 0,01 % y 1 % en peso, en relación con el peso de la composición.

35

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una única forma farmacéutica variarán dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración.

40

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo por vía oral, por vía tópica o mediante inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será la responsabilidad del médico a cargo. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, el trastorno preciso que se trate, y la gravedad de la indicación o afección que se trate. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

45

En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal, un éster o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con otro agente terapéutico. Solamente como ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos en el presente documento es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. Por otro lado, solamente como ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento puede potenciarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí solo el adyuvante puede tener solamente un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico general para el paciente). Por otro lado, solamente como ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. Solamente como ejemplo, en un tratamiento para el dolor que implica la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, también puede obtenerse beneficio terapéutico aumentado proporcionando al paciente otro agente terapéutico para el dolor. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, el trastorno o la afección que se trate, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

50

55

60

Los ejemplos no limitantes, específicos, de posibles terapias de combinación incluyen uso de los compuestos de la

65

divulgación junto con compuestos inertes o activos, u otros fármacos incluyendo agentes humectantes, potenciadores del sabor, agentes conservantes, estabilizadores, reguladores de la humedad, reguladores del pH, modificadores de la presión osmótica, emulsionantes, agentes protectores de UV-A y UV-B, antioxidantes, agentes despigmentadores tales como hidroquinona o ácido kójico, emolientes, humectantes, por ejemplo, glicerol, PEG 400, o urea, agentes antiseborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sales de los mismos o derivados de los mismos, o peróxido de benzoílo, antibióticos, por ejemplo, eritromicina y tetraciclinas, agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel, agentes antifúngicos tales como ketoconazol, agentes para promover el recrecimiento del cabello, por ejemplo, minoxidil (2,4-diamino-6-piperidinopirimidina 3-óxido), agentes antiinflamatorios no esteroideos, carotenoides, y especialmente p-caroteno, agentes antipsoriásicos tales como antralina y sus derivados, ácido eicosa-5,8,11,14-tetraenoico y ácido eicosa-5,8,11-trienoico, y ésteres y amidas de los mismos, retinoides, por ejemplo, ligandos de receptores RAR o RXR, que pueden ser naturales o sintéticos, corticosteroides o estrógenos, alfa-hidroxiácidos y a-cetoácidos o derivados de los mismos, tales como ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, y también las sales, amidas o ésteres de los mismos, o p-hidroxiácidos o derivados de los mismos, tales como ácido salicílico y las sales, amidas o ésteres de los mismos, bloqueadores de canales de iones tales como bloqueadores de canales de potasio o, como alternativa, más particularmente para las composiciones farmacéuticas, en combinación con medicamentos que se sabe que interfieren con el sistema inmunitario, los agentes anticonvulsivos incluyen, sin limitación, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína y similares y mezclas o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un experto habitual en la materia tendrá cuidado de seleccionar el otro o los otros compuestos para añadir a estas composiciones de modo que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas con los compuestos de la divulgación no se vean afectadas de forma adversa, o no se vean afectadas de forma de adversa sustancialmente, por la adición prevista.

En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto de la presente divulgación) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se administran simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una forma individual, unificada, o en múltiples formas (solamente como ejemplo, como una píldora individual o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede proporcionarse en múltiples dosis, o pueden ambos proporcionarse como múltiples dosis. Si no es de forma simultánea, el tiempo entre las múltiples dosis puede ser cualquier periodo de tiempo que varía de pocos minutos a cuatro semanas.

Por lo tanto, en otro aspecto, se presentan en el presente documento métodos para tratar enfermedades, trastornos, afecciones o síntomas en un paciente (por ejemplo, un ser humano o animal) que necesite este tratamiento comprendiendo los métodos la etapa de administrar al paciente una cantidad de un compuesto de la divulgación eficaz para reducir o prevenir la enfermedad, el trastorno, la afección o el síntoma, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica.

Ejemplos

En un aspecto relacionado, pueden administrarse composiciones terapéuticas que tienen al menos un compuesto nuevo descrito en el presente documento en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades, los trastornos, las afecciones o los síntomas descritos en el presente documento.

Se entiende que los ejemplos anteriores son únicamente ilustrativos de la presente invención. Pueden realizarse ciertas modificaciones de los artículos y/o métodos empleados y aún conseguir los objetivos de la invención. Se contempla que dichas modificaciones están dentro del alcance de la invención reivindicada como se define en las reivindicaciones. En dichos ejemplos a continuación, todas las partes y porcentajes se proporcionan en peso, a no ser que se indique de otro modo.

50 **Ejemplo 1. Preparación del compuesto (WT13-12).**

Se prepara una terapia de combinación que incluye 50 % p/v de L-Arginina, 20 % v/v de ácido undecilénico, y 0,25 % p/v de extracto de *Rheum officinale* para ensayo *in vitro* e *in vivo*. En una realización, la terapia de combinación contiene además Mentol 1 % en volumen (extraer 1 ml de solución y añadir 0,890 g de Mentol).

55 Para preparar 200 ml de WT13-12:

1. Poner una alícuota de 200 ml de agua destilada en un vaso de precipitados que esté sobre una placa caliente.
2. Calentar el agua hasta 65 °C y mezclar con una barra de agitación magnética.
3. Añadir 100 g de L-Arginina al agua lentamente hasta que se disuelva entera.
4. Preparar 40 ml de ácido undecilénico y 4 g de CreamMaker CA-20 en un vaso de precipitados separado.
5. Poner una alícuota de 200 ml de la solución de L-Arginina en un nuevo vaso de precipitados y añadir 0,5 g de *Rheum officinale*. Mantener a 65 °C con agitación.
6. Poner una alícuota 160 ml de la solución de L-Arginina/*Rheum officinale* en el vaso de precipitados que contiene 40 ml de ácido undecilénico y 4 g de CreamMaker CA-20.
7. Centrifugar y calentar la nueva solución entre 45 °C y 65 °C (se prefieren 50 °C) hasta que el ácido

undecilénico y CreamMaker CA-20 están completamente disueltos.

8. Una vez que el ácido undecilénico y CreamMaker CA-20 están completamente disueltos, continuar agitando y calentando, y extraer 2 ml de la solución.

5 9. Añadir 1,8 g de mentol a la solución y continuar centrifugando y calentando hasta que esté completamente disuelto.

10. Permitir que el producto se enfríe y separar en alícuotas en recipientes de almacenamiento.

Solubilidad

10 Los componentes individuales (es decir, L-Arginina, ácido undecilénico y extracto de *Rheum officinale*) muestran diferentes características de solubilidad que hacen la preparación de un compuesto terapéutico (por ejemplo, una crema tópica) difícil o imposible. Por ejemplo, los inventores han descubierto que las siguientes combinaciones fueron insolubles en agua:

- 15
1. La L-Arginina es insoluble en agua al 50 % p/v.
 2. El ácido undecilénico es insoluble en agua al 20 % v/v.
 3. El extracto de *Rheum officinale* es insoluble en agua al 0,25 % p/v.

20 Además, los inventores han descubierto que las combinaciones emparejadas de estos componentes también son insolubles:

1. La combinación de L-Arginina y ácido undecilénico con la solución de vehículo de Cream-Maker/agua es insoluble.
- 25 2. La combinación de extracto de *Rheum officinale* (0,25 % p/v) y L-Arginina (50 % p/v) es insoluble en agua.
3. La combinación de extracto de *Rheum officinale* (0,25 % p/v) y ácido undecilénico (20 % v/v) es insoluble en la solución de vehículo de Cream-Maker/agua.

30 Solamente cuando los tres componentes se combinaron en las concentraciones anteriormente especificadas se consiguió una solución de Cream-Maker/agua.

Ejemplo 2. Inhibición del crecimiento bacteriano *in-vitro* amplia.

35 Se realizaron ensayos *in vitro* para medir la eficacia de WT13-12 en la inhibición del crecimiento de bacterias clínicamente relevantes. WT13-12 consiste en L-arginina 500 mg/ml, ácido undecilénico 20 % v/v, y *Rheum officinale* 0,25 % p/v. Se aplicó en estrías WT13-12 sobre través de la mitad de una placa de agar sangre de oveja (SBA) y se dejó secar durante 15 minutos. En el otro lado se aplicó en estrías el vehículo pero sin WT13-12. Después de secar,

40 se sembraron en estrías 50 µl de bacterias purificadas a 100.000 col/ml en los lados de control y tratado de las placas de agar sangre de oveja. Después de sembrar en estrías, las placas se incubaron a 37 °C durante 48 horas. El crecimiento se evaluó a las 24 y 48 horas después de la inoculación. El porcentaje de inhibición se determinó midiendo el lado tratado frente al lado de control con el lado de control establecido como 100 % de crecimiento. Las placas también se compararon con las placas de control que no estaban sembradas en estrías con el vehículo para asegurar que el vehículo no inhibía el crecimiento de unos microorganismos (el vehículo no inhibió el crecimiento).

45 La Figura 1 muestra que el compuesto WT13-12 inhibió significativamente el crecimiento de bacterias Gram-positivas purificadas en placas de agar sangre. WT13-12 inhibió completamente *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*. El compuesto inhibió parcialmente *E. faecalis* y *S. agalactiae* (30 % y 48 %, respectivamente). El ensayo de WT13-12 en dos bacilos Gram-negativos clínicamente relevantes (*E. coli* y *K. pneumoniae*) mostraron que WT13-12 no tuvo ningún efecto en las tasas de crecimiento (datos no mostrados). Este hallazgo sugiere que el compuesto no tiene un efecto inhibitorio en bacilos Gram-negativos aerobios. Sin embargo, la adición de 10 mg de WT13-12 en medio de carne cocida inhibió completamente el crecimiento del anaerobio Gram negativo, *B. fragilis* (Figura 2). Este hallazgo sugiere que WT13-12 puede inhibir significativamente ciertas especies anaerobias que normalmente colonizan heridas y sitios quirúrgicos. También se

50 realizaron ensayos usando la especie de levadura *C. albicans*. Usando la misma metodología para ensayar los cultivos bacterianos de los inventores, se descubrió que WT13-12 inhibía completamente el crecimiento de *C. albicans* tanto a las 24 como a las 48 horas (Figura 3).

Ejemplo 3. Los ensayos de combinación *in vitro* revelan un mecanismo sinérgico de acción.

60 Cada componente de WT13-12 se ensayó individualmente o en combinación emparejada en el ensayo de inhibición del crecimiento bacteriano *in vitro* descrito anteriormente para determinar la contribución relativa de cada componente. Como se muestra en las Figuras 4-7, ningún componente individual (es decir, L-Arginina, ácido undecilénico o extracto de *Rheum officinale*) o combinación emparejada de componentes produjo ninguna inhibición significativa de MRSA, *S. agalactiae*, *S. pyogenes* o *E. faecalis* en un periodo de veinticuatro horas después de la inoculación del cultivo mientras que la combinación triple WT13-12 restringió el crecimiento del cultivo de una

65

manera estadísticamente significativa. Estos resultados indican que la terapia de combinación WT13-12 se basa en el mecanismo sinérgico de acción biológica de los tres componentes y no es simplemente el resultado de la inhibición aditiva por las moléculas constitutivas de la terapia de combinación.

5 Ejemplo 4. El tratamiento de combinación *in vivo* atenúa la infección por MRSA en ratas.

Dieciséis ratas macho adultas anestesiadas recibieron una herida quirúrgica de 2,5 cm en el área posterior lateral derecha. Las heridas se infectaron intencionadamente con 100.000 colonias/ml de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Cuatro horas después de la infección, se rellenó la herida con gasa empapada en WT13-12 o gasa empapada en solución salina. Veinticuatro horas después se retiró el relleno, se tomó un hisopo de la herida para cultivo y la herida se volvió a rellenar con gasa tratada o con solución salina. Este procedimiento se repitió el día tres después de la infección. El día cuatro después de la infección se volvió a tomar un hisopo del animal, este se sacrificó y se extrajo sangre para cultivos y análisis. Como se muestra en las **Figuras 8-10**, WT13-12 atenuó significativamente una infección de herida con MRSA activa en ratas. El tratamiento con WT13-12 bloqueó completamente el desarrollo de septicemia en todos los animales. De los ocho animales infectados tratados con solución salina, se descubrió que seis tenían MRSA en su sangre. Si se hubiera continuado este estudio durante un periodo mayor de cuatro días, es bastante posible que los otros dos animales hubieran desarrollado también septicemia. La estructura e integridad de la herida fue ampliamente diferente entre los animales tratados con WT13-12 y los tratados con solución salina. El tratamiento con WT13-12 redujo significativamente la cantidad de tejido muerto, bacterias y residuos celulares en la herida. Este efecto se verificó adicionalmente realizando una inspección visual. El tejido tratado con solución salina, en todos los casos, tuvo al menos un absceso presente. Por el contrario, ninguno de los animales con WT13-12 tuvo abscesos presentes. También estuvieron presentes manchas tisulares necróticas (manchas de tejido degradado negras, blandas) en todas las heridas tratadas con solución salina y ausentes en todas las heridas tratadas con WT13-12. Los recuentos de glóbulos blancos indican que ninguno de los animales tratados con WT13-12 experimentaba una respuesta inmunitaria activa, lo que indica que no estaban luchando contra una infección activa. Por el contrario, tres de los animales tratados con solución salina tuvieron neutropenia lo que indica una clara incapacidad de montar una respuesta inmunitaria eficaz. Un animal tratado con solución salina que padecía septicemia aguda tuvo un recuento de glóbulos blancos extremadamente alto lo que indicaba infección de estado final. Esta respuesta de WBC bifásica a la infección se produce habitualmente en septicemia de MRSA. A medida que las bacterias crecen y se multiplican en el torrente sanguíneo, los niveles de WBC de circulación se agotan a medida que combaten la infección. A medida que los niveles de bacterias continúan aumentando y superan al sistema inmunitario, los WBC aumentan simultáneamente como una respuesta adaptativa.

35 Ejemplo 5. Ensayos *in vivo*: estudio de caso 1.

Una mujer de 38 años de edad con un historial de 24 años de acné quístico presentaba varias manchas de acné faciales profundas. Las áreas afectadas estaban hinchadas e inflamadas y median cinco mm de diámetro. Se exploró al paciente para asegurar que no estaba tomando ninguna otra medicación. Se trató un área seleccionada con WT13-12 y se cubrió con una tira adhesiva durante ocho horas. El tratamiento se administró durante 5 días consecutivos. Después del segundo día de tratamiento la hinchazón y la inflamación se redujeron significativamente. Al quinto día el diámetro de la lesión de acné se redujo hasta <0,5 mm. La lesión de acné no tratada aumentó hasta 7 mm. Una semana después de terminar el tratamiento con WT13-12, la lesión se curó completamente. La lesión de acné no tratada permaneció sin cambios y estuvo presente 21 días después del comienzo del periodo de evaluación. El área tratada no mostró ninguna cicatrización o efecto residual del tratamiento.

45 Ejemplo 6. Ensayos *in vivo*: estudio de caso 2.

Una mujer de 36 años de edad presentaba un forúnculo de 12 mm en el glúteo izquierdo. El área estaba hinchada, inflamada y sensible a la presión. El cultivo de laboratorio del sitio de herida produjo un cultivo puro de estreptococo beta del Grupo B. Se aplicó WT13-12 y se cubrió con tiras adhesivas durante 24 horas. Al final de este periodo se retiraron las tiras adhesivas, se limpió la herida con jabón y se evaluó. La inflamación e hinchazón se redujo visualmente. Al comienzo del tratamiento el paciente informó de una reducción inmediata del dolor en el sitio de infección. Veinticuatro horas después del tratamiento el paciente no tenía ninguna incomodidad por el forúnculo. Cinco días después del tratamiento el forúnculo ya no era visible. El área tratada no mostró nada de cicatrización o efecto residual del tratamiento.

60 Ejemplo 7. Ensayos *in vivo*: estudio de caso 3.

Un niño de 9 años de edad presentaba una infección por *Tinea corpus* (dermatofitosis) activa que medía 20 mm de diámetro. El sitio infectado se trató con WT13-12 y se cubrió con tiras adhesivas durante ocho horas. El paciente indicó un cese inmediato del "prurito" del sitio de infección. El tratamiento se continuó durante cuatro días. Cuarenta y ocho horas después de iniciarse el tratamiento la infección por dermatofitosis se había reducido significativamente. Diez días después de comenzar el tratamiento la infección ya no era visible.

65

Ejemplo 8. Ensayos *in vivo*: estudio de caso 4.

5 Un hombre de 39 años de edad presentaba una infección por *Tinea corpus* (dermatofitosis) activa en el antebrazo derecho. El sitio de infección medía 10 mm de diámetro. El sitio infectado se trató con WT13-12 y se cubrió con tiras adhesivas durante ocho horas. El paciente indicó una “sensación de cosquilleo” con ausencia de dolor. El tratamiento se continuó durante cuatro días. Cuarenta y ocho horas después de iniciarse el tratamiento la infección por dermatofitosis se había reducido hasta 4 mm. Siete días después de iniciarse el tratamiento la infección ya no era visible.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto terapéutico que comprende L-Arginina, ácido undecilénico y extracto de *Rheum officinale*, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la cantidad de ácido undecilénico es de aproximadamente el 2 % v/v al 50 % v/v.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la cantidad de extracto de *Rheum officinale* es de aproximadamente el 0,025 % p/v al 2,5 % p/v.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la cantidad de L-Arginina es de aproximadamente el 50 % p/v, la cantidad de ácido undecilénico es de aproximadamente el 20 % v/v y la cantidad de extracto de *Rheum officinale* es de aproximadamente el 0,25 % p/v.
5. El compuesto de la reivindicación 1 que comprende además un aditivo de enfriamiento o de calentamiento, opcionalmente en el que dicho aditivo de enfriamiento es mentol.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un excipiente, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que dichos excipiente, diluyente o vehículo se optimizan para aplicación tópica.
- 25 8. Un compuesto terapéutico que comprende L-Arginina, ácido undecilénico y extracto de *Rheum officinale* para uso en un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto terapéutico.
- 30 9. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad es una enfermedad, una herida o una infección cutánea.
10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha enfermedad cutánea es acné, psoriasis o eccema.
- 35 11. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha infección está provocada por un agente microbiano, vírico o fúngico.
- 40 12. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha herida es una quemadura, un corte, una perforación o una abrasión.
13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la cantidad de L-Arginina es de aproximadamente el 50 % p/v, la cantidad de ácido undecilénico es de aproximadamente 20 % v/v y la cantidad de extracto de *Rheum officinale* es de aproximadamente el 0,25 % p/v.

Fig. 1

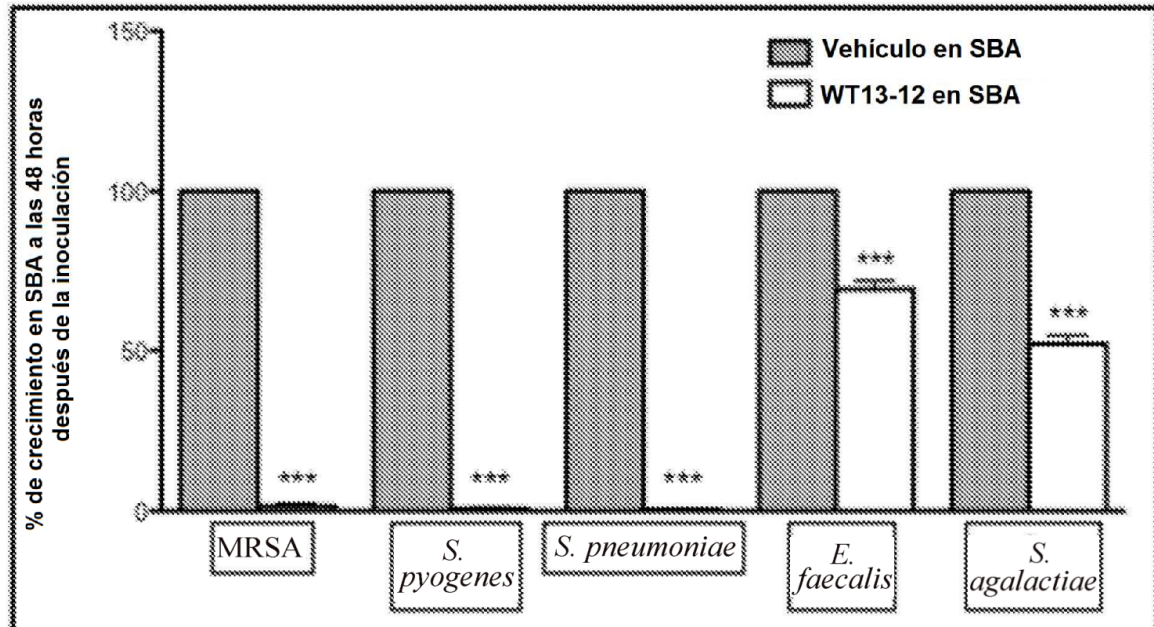


Fig. 2

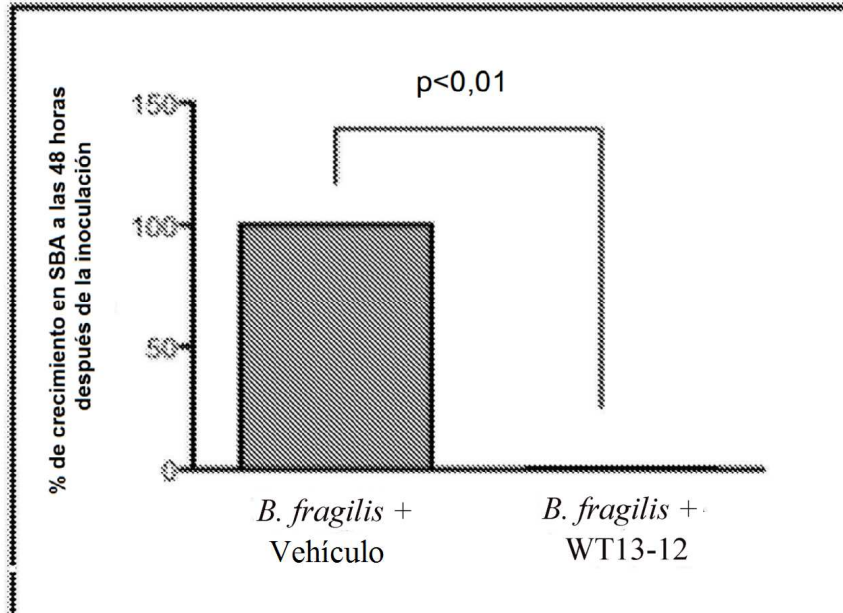


Fig. 3

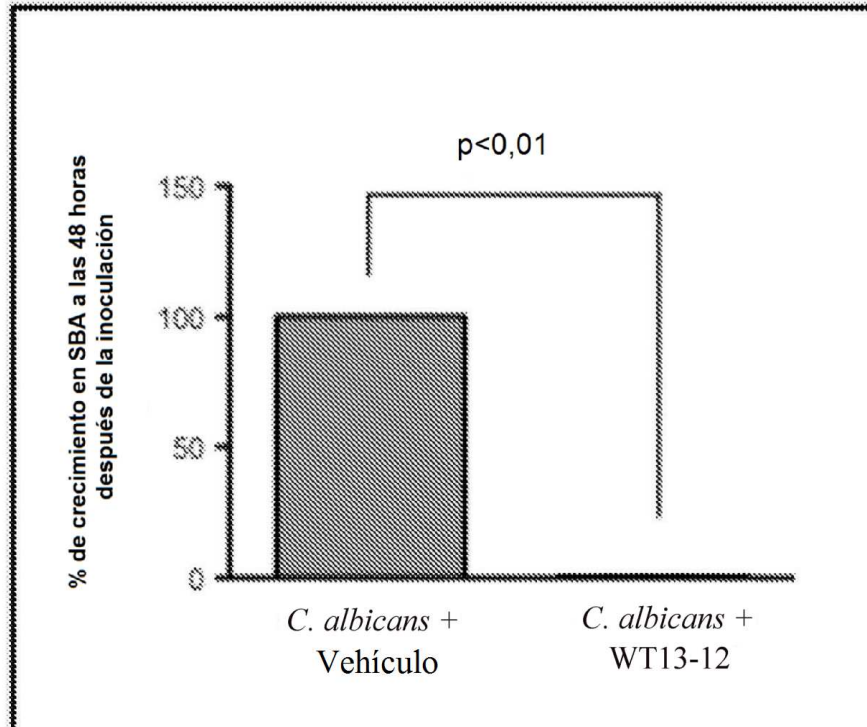


Fig. 4

***Staph. aureus* resistente a meticilina (MRSA)**

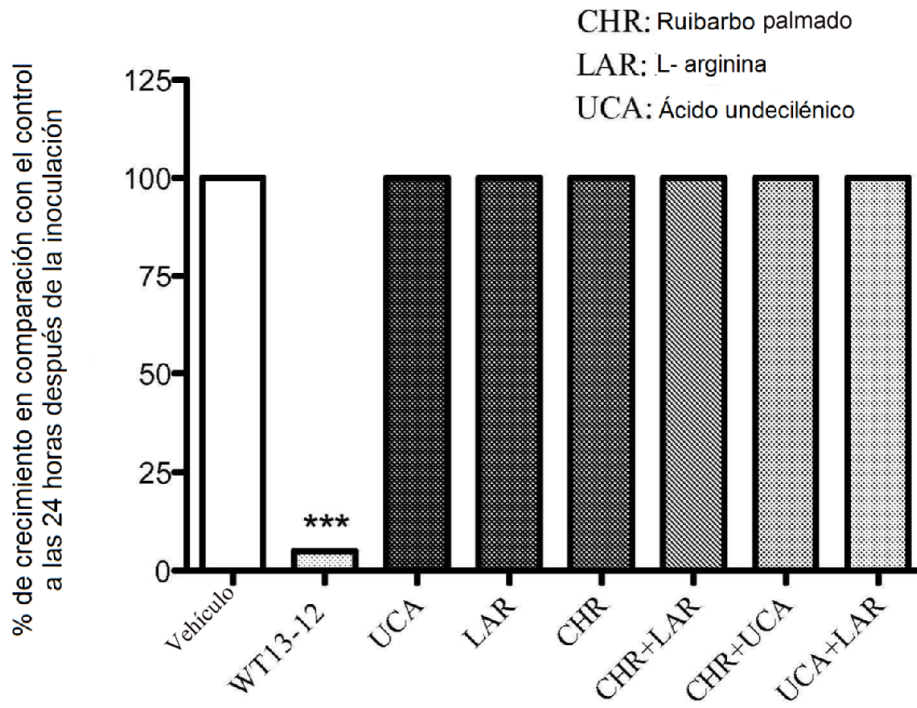


Fig. 5

***Streptococcus agalactiae* (strep beta de grupo B)**

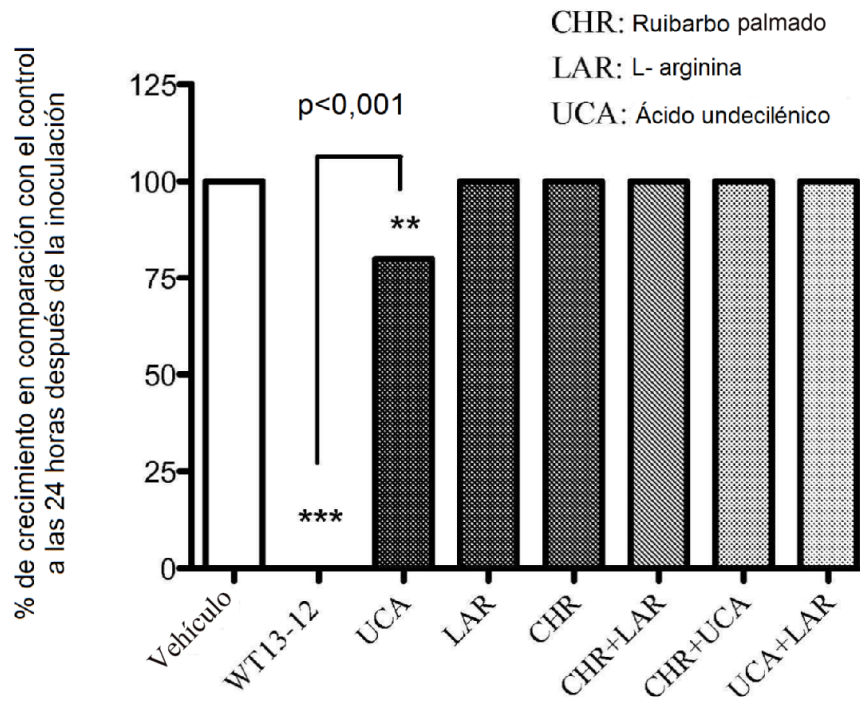


Fig. 6

***Streptococcus pyogenes* (strep hemolítico beta de grupo A)**

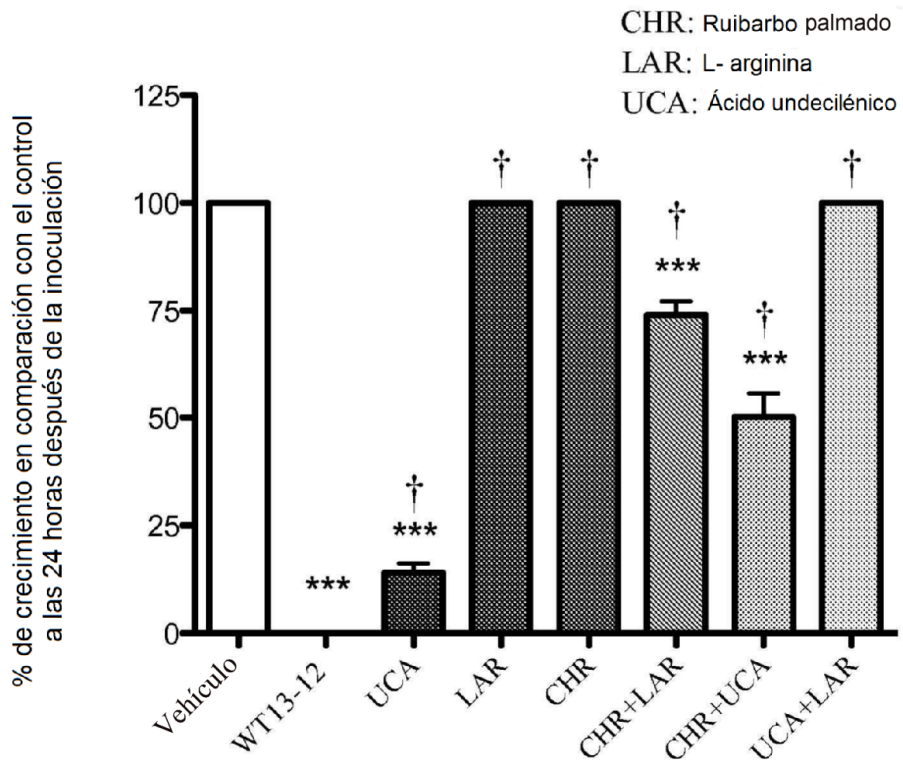


Fig. 7

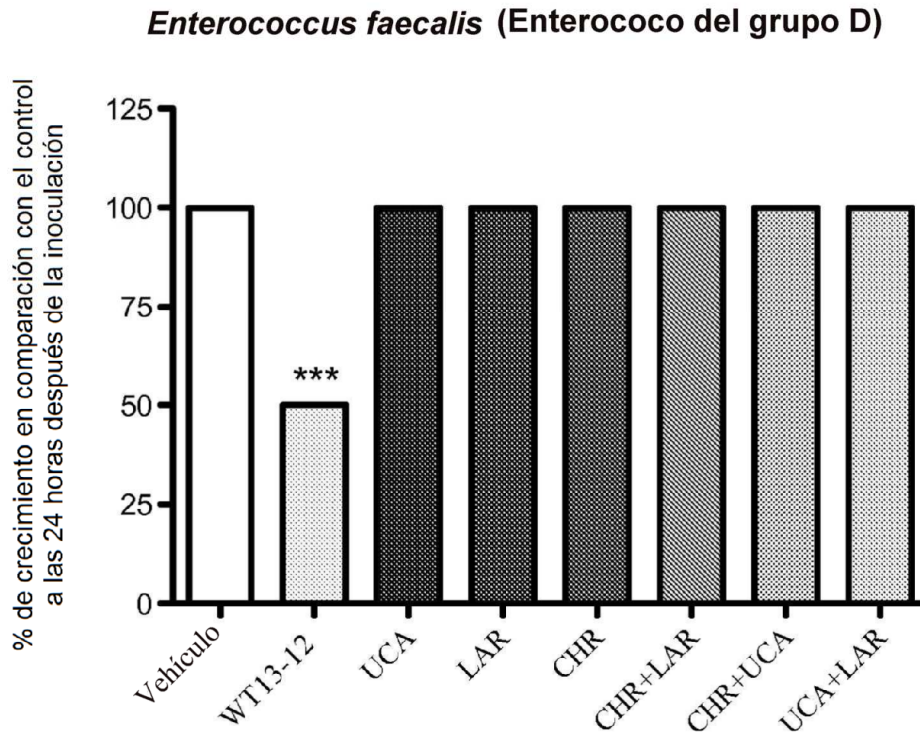


Fig. 8

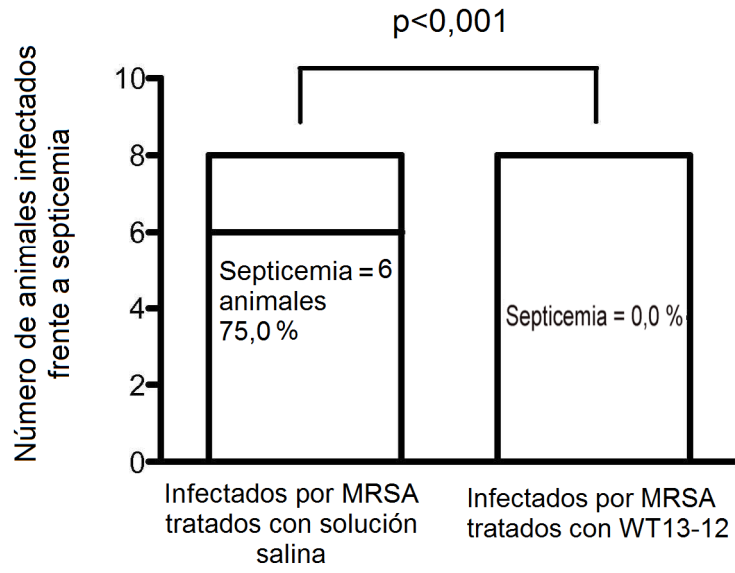


Fig. 9

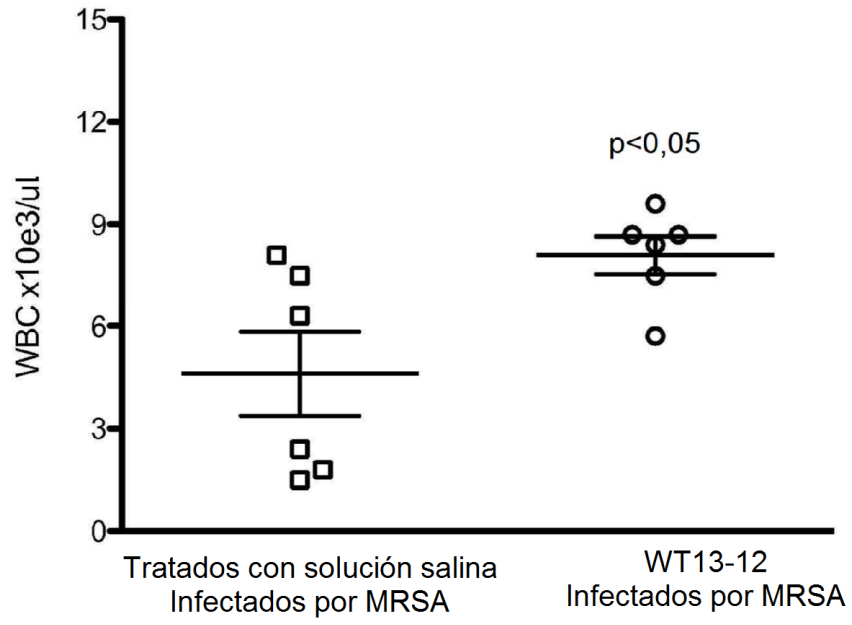


Fig. 10

