

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 275**

51 Int. Cl.:

A61K 38/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/EP2015/052998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15704781 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3104871**

54 Título: **Composición tópica que comprende un agente antibacteriano**

30 Prioridad:

12.02.2014 GB 201402448

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

21.06.2018

73 Titular/es:

**BUZZZ PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
 15 Main Street Raheny
 Dublin 5, IE**

72 Inventor/es:

**GREEN, DARREN M. y
 WALTERS, KENNETH A.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 673 275 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

Composición tópica que comprende un agente antibacteriano

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva formulación. Más específicamente, la presente invención se refiere a nuevas formulaciones antibióticas que son apropiadas para administración tópica. Las formulaciones de la presente invención son apropiadas para el tratamiento tópico de infecciones bacterianas en la piel y/o superficies mucosas, tales como, por ejemplo, el tratamiento tópico de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y otras infecciones de estructuras cutáneas y de piel complicadas (cSSSI), tal como, por ejemplo, gangrena.

10 La presente invención, por lo tanto, también se refiere a estas formulaciones para uso en el tratamiento de infecciones tópicas (por ejemplo, MRSA), así como a procesos para la preparación de las formulaciones de la invención.

Antecedentes de la invención

15 El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es una bacteria responsable de varias infecciones problemáticas y difíciles de tratar en humanos. También se llama *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina (ORSA). MRSA es cualquier cepa de *Staphylococcus aureus* que ha desarrollado, a través del proceso de selección natural, resistencia a los antibióticos betalactámicos, que incluyen las penicilinas (meticilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, etc.) y las cefalosporinas. Las cepas que no pueden resistir estos antibióticos se clasifican como *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina o MSSA. La evolución de tal resistencia no causa que el organismo sea más intrínsecamente virulento que las cepas de *Staphylococcus aureus* que no tienen resistencia a antibióticos, pero la resistencia hace que la infección por MRSA sea más difícil de tratar con tipos estándar de antibióticos y, por lo tanto, más peligrosa.

20

El MRSA es especialmente problemático en hospitales y hogares de ancianos, donde los pacientes con heridas abiertas, dispositivos invasivos y sistemas inmunológicos debilitados tienen un mayor riesgo de infección que el público en general.

25 El *Staphylococcus aureus* es una bacteria que se encuentra en la piel y en las fosas nasales de aproximadamente el 30% de las personas sanas. Un subconjunto de esta población porta la cepa MRSA de *Staphylococcus aureus* en la piel o en sus fosas nasales y no lo sabe, porque no les hace daño y no tienen síntomas. Esto se conoce como "colonización". La colonización de MRSA tiende a ocurrir en la nariz, debajo de los brazos (axila), la ingle o el perineo (piel entre el recto y los genitales).

30 El MRSA puede causar un daño particular si puede entrar en el cuerpo. Por ejemplo, MRSA puede causar infecciones graves de heridas, infecciones de pecho o infecciones del torrente sanguíneo. Como tal, la infección por MRSA es un factor de riesgo significativo en la cirugía mayor.

Muchos hospitales ahora evalúan a los pacientes para detectar MRSA antes de ser admitidos para procedimientos quirúrgicos electivos. Si se identifica a un paciente como portador de MRSA en ya sea la piel o en la nariz, entonces se puede implementar un plan de tratamiento para erradicar el MRSA antes de la cirugía.

35 Como las áreas de colonización de MRSA en la piel son por lo general la ingle, el área perineal y las regiones axilares, estas regiones son notoriamente difíciles de tratar usando cremas y ungüentos tradicionales. En particular, puede ser difícil obtener una buena cobertura superficial de estas áreas del cuerpo con una formulación antibiótica tradicional "aplicada manualmente".

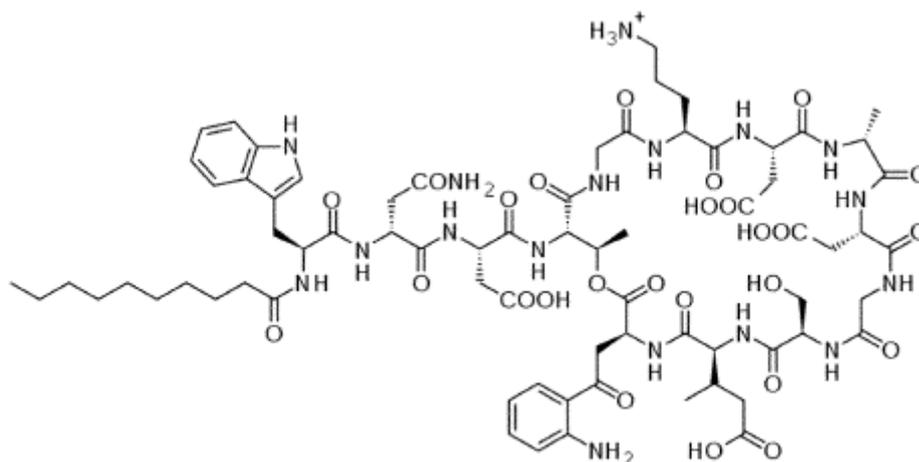
40 También existe la necesidad de formulaciones antibióticas mejoradas para tratar otras infecciones tópicas, tales como, por ejemplo, impétigo e infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel (cSSSI). Un ejemplo de un cSSSI es una infección tal como la gangrena.

Por lo tanto, existe una necesidad de formulaciones antibióticas mejoradas para la aplicación tópica para erradicar MRSA y otras bacterias patógenas.

En particular, existe la necesidad de una formulación que pueda aplicarse al área deseada del cuerpo.

45 También existe la necesidad de una formulación que pueda proporcionar una mejor cobertura (y, por lo tanto, tratamiento) del área infectada, que incluye áreas poco accesibles tales como la ingle, el perineo y las regiones axilares del cuerpo.

Un compuesto antibiótico que se puede usar para el tratamiento de infección por MSRA es daptomicina. La daptomicina es un antibiótico lipopéptido que tiene la fórmula estructural I mostrada a continuación:



Fórmula I

La daptomicina se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,537,717, cuyos contenidos completos se incorporan en este documento como referencia.

5 Además de su uso para el tratamiento de MRSA, la daptomicina también se usa para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina (MSSA); infecciones por estreptococos tales como *Streptococcus pyrogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*; y *Enterococcus faecalis*. La daptomicina está disponible comercialmente como una infusión intravenosa (Cubicin™), pero no hay formulaciones tópicas de daptomicina disponibles.

La daptomicina es estable en una forma liofilizada, pero es susceptible de hidrólisis en entornos acuosos.

10 Por lo tanto, existe una necesidad particular de formulaciones mejoradas de daptomicina que sean: (i) apropiadas para administración tópica; y (ii) estable.

Resumen de la invención

15 La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica que es apropiada para la aplicación tópica para el tratamiento de infecciones de la piel, tales como, por ejemplo, MRSA. De este modo, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica apropiada para aplicación tópica al cuerpo, comprendiendo dicha composición daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se disuelve y/o suspende dentro de un vehículo oleoso, en la que la daptomicina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de 0.01% en peso a 10% en peso de la composición total, y en el que el contenido de humedad de la composición es menor que 1% en peso. La composición farmacéutica de la invención se describe adicionalmente en las presentes reivindicaciones. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de infecciones tópicas, opcionalmente en la que dicha infección tópica se selecciona de impétigo, MRSA o una complicada infección de la piel y/o estructura de la piel (cSSSI), o en la erradicación del MRSA tópico antes de la cirugía. La invención también proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica de la invención, comprendiendo dicho método la suspensión de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo oleoso. La invención proporciona además un dispositivo que comprende una composición farmacéutica de la invención, en la que el dispositivo está configurado para dispensar un volumen de la composición para aplicación tópica.

20 Se describe en este documento una composición farmacéutica apropiada para aplicación tópica al cuerpo, comprendiendo dicha composición un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende en un vehículo oleoso como se define en este documento.

25 También se describe una composición farmacéutica tópica que comprende un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende en un vehículo oleoso como se define en este documento.

30 Como se define adicionalmente en este documento, el vehículo oleoso es de forma apropiada un fluido de baja viscosidad que es capaz de extenderse espontáneamente sobre la piel o las superficies mucosas a las que se aplica. Esto significa que no es necesario extender manualmente la composición sobre la piel o la superficie de la mucosa a la que se aplica, aunque también se puede usar la extensión manual si se desea.

De este modo, también se describe en este documento una composición farmacéutica apropiada para aplicación tópica al cuerpo, comprendiendo dicha composición un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende dentro de un vehículo oleoso;

5 en el que la composición farmacéutica se puede extender espontáneamente tras la aplicación a una superficie del cuerpo.

Se describe adicionalmente en este documento una composición farmacéutica tópica que comprende un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende dentro de un vehículo oleoso;

en el que la composición farmacéutica se puede extender espontáneamente tras la aplicación a una superficie del cuerpo.

10 También se describe una composición farmacéutica apropiada para la aplicación tópica al cuerpo, comprendiendo dicha composición:

(i) un agente antibacteriano;

(ii) un vehículo oleoso; y

15 (iii) opcionalmente un agente de suspensión y/o un surfactante, en el que el agente de suspensión y/o el surfactante hace que el agente antibacteriano se pueda dispersar en el vehículo oleoso;

y en el que la composición farmacéutica se puede extender espontáneamente tras la aplicación a la superficie del cuerpo.

También se describe en este documento una composición farmacéutica tópica, comprendiendo dicha composición:

(i) un agente antibacteriano;

20 (ii) un vehículo oleoso; y

(iii) opcionalmente un agente de suspensión y/o un surfactante, en el que el agente de suspensión y/o el surfactante hace que el agente antibacteriano se pueda dispersar en el vehículo oleoso;

y en el que la composición farmacéutica se puede extender espontáneamente tras la aplicación a la superficie del cuerpo.

25 También se describe en este documento una composición farmacéutica como se define en este documento para uso en el tratamiento de infecciones tópicas (por ejemplo, infecciones presentes en la piel o superficies mucosas accesibles, tales como los conductos nasales).

30 Se describe adicionalmente un método de tratamiento de una infección tópica, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto humano o animal que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se define en este documento.

También se describe una composición farmacéutica como se define en este documento para uso en el tratamiento de MRSA, impétigo u otras infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel (cSSSI).

35 Se describe adicionalmente en este documento un método de tratamiento de MRSA, impétigo u otras infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea (cSSSI), comprendiendo dicho método la administración a un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se define en este documento.

También se describe una composición farmacéutica como se define en este documento para uso en la erradicación de MRSA antes de la cirugía.

40 Se describe adicionalmente en este documento un método de erradicación de MRSA antes de la cirugía, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se define en este documento.

También se describe en este documento un método de preparación de una composición farmacéutica como se define en este documento, comprendiendo dicho método la suspensión de un agente antibacteriano como se define en este documento en un vehículo oleoso.

Se describe adicionalmente en este documento un dispositivo que comprende una composición farmacéutica como se define anteriormente, en la que el dispositivo está configurado para dispensar un volumen de la composición (por ejemplo, en forma de aerosol, chorro o una o más gotas o bolo fijo, opcionalmente para la aplicación a través de algún tipo de utensilio aplicador).

5 Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se detallan a continuación.

10 Los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos de una enfermedad o afección. "Tratar" o "tratamiento" por lo tanto incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos de la enfermedad o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto a la enfermedad o afección, pero que aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos de la enfermedad o afección, (2) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o afección o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos una enfermedad clínica o su
15 síntoma subclínico, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término "composición farmacéutica tópica" se usa en este documento para significar una composición farmacéutica adaptada y apropiada para aplicación tópica.

20 El término "aplicación tópica" significa aplicación a las superficies corporales, que incluyen la piel, las membranas mucosas (por ejemplo, los conductos nasales) y cualquier sitio de lesión o heridas presentes en la piel o las membranas mucosas.

25 El término "que se puede extender espontáneamente" se usa en este documento para definir las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación y significa que, tras la aplicación tópica (como se definió anteriormente), la composición se extiende espontáneamente desde el punto de aplicación. El vehículo oleoso es de forma apropiada un fluido de baja viscosidad que se extiende sobre la piel o la superficie de la mucosa después de la aplicación. Esto significa que no es necesario extender manualmente la composición sobre la piel o la superficie de la mucosa a la que se aplica, aunque también se puede usar la extensión manual si se desea. De forma apropiada, al contacto con la piel/mucosa, la composición se extenderá por la superficie de la piel/mucosa para cubrir un área que es al menos tres veces más grande y más de forma apropiada cinco veces más grande que el área cubierta por una gota de agua de
30 volumen equivalente. De forma apropiada, la extensión para cubrir un área que es al menos tres veces más grande, y más de forma apropiada cinco veces más grande, que el área cubierta por una gota de agua de volumen equivalente ocurre dentro de un período de tiempo corto, por ejemplo, hasta 5 minutos, o más preferiblemente hasta 2 minutos.

35 El término "D90" se usa en este documento para referirse a la distribución del tamaño de partícula de las partículas de agente antimicrobiano. D90 es el valor del diámetro de partícula al 90% en la distribución acumulativa de tamaños de partículas presentes. Por ejemplo, si D90 = 50 μm , entonces el 90% de las partículas en la muestra son menores de 50 μm y el 10% son más grandes de 50 μm .

Composiciones farmacéuticas

40 Como se estableció previamente, la presente divulgación proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que son apropiadas para la aplicación tópica al cuerpo para tratar infecciones de la piel y superficies de la mucosa, tales como, por ejemplo, MRSA.

En particular, se describe en este documento una composición farmacéutica apropiada para la aplicación tópica al cuerpo, comprendiendo dicha composición un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende en un vehículo oleoso como se define en este documento.

45 También se describe una composición farmacéutica tópica que comprende un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende en un vehículo oleoso como se define en este documento.

También se describe una composición farmacéutica apropiada para aplicación tópica al cuerpo, comprendiendo dicha composición un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende dentro de un vehículo oleoso;

en el que la composición farmacéutica se puede extender espontáneamente tras la aplicación a una superficie del cuerpo.

50 También se describe una composición farmacéutica tópica que comprende un agente antibacteriano que se disuelve y/o suspende dentro de un vehículo oleoso;

en el que la composición farmacéutica se puede extender espontáneamente tras la aplicación a una superficie del cuerpo.

5 De manera apropiada, el agente antibacteriano se suspende dentro del vehículo oleoso. De forma apropiada, el agente antimicrobiano disperso o dispersable uniformemente dentro del vehículo oleoso. En este contexto, los términos "disperso o dispersable" significan que el agente antimicrobiano se mantiene en forma de una dispersión homogénea dentro del vehículo oleoso o que puede obtenerse fácilmente una dispersión homogénea agitando la composición (por ejemplo, agitando la composición antes de usar).

De manera apropiada, la composición es un líquido a temperatura ambiente y a temperatura de la piel (34-38 °C).

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación poseen un número de propiedades ventajosas.

10 En primer lugar, el uso de un vehículo oleoso hace que las composiciones sean idealmente apropiadas para agentes antimicrobianos que son susceptibles de hidrólisis en entornos acuosos (tales como, por ejemplo, daptomicina). De este modo, se pueden preparar formulaciones tópicas comercialmente viables con buena estabilidad.

15 Como se indicó anteriormente, el agente antimicrobiano ya sea se dispersa uniformemente en el vehículo oleoso o se puede dispersar en el vehículo, por lo que se puede lograr fácilmente una suspensión homogénea agitando (por ejemplo, agitando) la composición antes del uso.

20 La naturaleza extensible de la composición farmacéutica, que se imparte principalmente por la naturaleza del vehículo oleoso, también permite que las composiciones se extiendan espontáneamente a través de la porción deseada del cuerpo después de la aplicación. Esta propiedad de las composiciones significa que hay menos necesidad de que un paciente o cuidador extienda manualmente la formulación sobre el área afectada del cuerpo. Esto proporciona un número de ventajas:

- Existe un menor riesgo de extensión de la infección (por ejemplo, MRSA) si se puede evitar el contacto manual o al menos minimizarlo.

- Se pueden aplicar dosis controladas de la composición, por ejemplo, como una pulverización o mancha en la aplicación de un volumen definido.

25 ● Se puede mejorar la uniformidad (y baja viscosidad) con la que la composición cubre el área afectada del cuerpo (la extensión manual puede proporcionar inherentemente una uniformidad de cobertura pobre).

- En comparación con las preparaciones tópicas tradicionales, las composiciones de la presente divulgación pueden mejorar el tratamiento de infecciones que residen en partes del cuerpo poco accesibles, tal como, por ejemplo, la ingle, el área perineal y las regiones axilares (que son un particular problema en el caso de MRSA).

30 Las formulaciones también exhiben una buena emoliencia.

Agente antimicrobiano

El agente antimicrobiano presente en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación puede ser cualquier agente antimicrobiano apropiado para uso tópico.

35 Las composiciones de la presente divulgación son particularmente apropiadas para agentes antimicrobianos que tienen poca estabilidad en medios acuosos (pero el alcance de la presente divulgación no debe interpretarse como que está limitado a tales agentes antimicrobianos).

Los agentes antimicrobianos usados en las composiciones de la presente divulgación por lo general tendrán poca o ninguna solubilidad en el vehículo oleoso de la composición. Como tal, el agente antimicrobiano está presente como una dispersión o suspensión dentro del vehículo oleoso.

40 El agente antimicrobiano puede estar presente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con lo anterior, las referencias en este documento a agentes antimicrobianos (ya sea genéricamente o por referencia a un agente antimicrobiano específicamente nombrado) incluirán, cuando sea apropiado, cualesquiera sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un caso, el agente antimicrobiano está presente como partículas discretas.

45 De manera apropiada, el agente antimicrobiano está en forma de partículas finas, de forma apropiada en forma de micropartículas o nanopartículas.

De forma apropiada, las partículas de agente antimicrobiano tienen un D90 de 75 μm o menos, más de forma apropiada un D90 de 60 μm o menos, más de forma apropiada D90 de 50 μm o menos, e incluso más de forma apropiada menos de 40 μm o menos.

5 El agente antimicrobiano puede estar presente en cualquier cantidad apropiada en la composición de la divulgación. De forma apropiada, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad de 0.01% en peso a 10% en peso, más de forma apropiada de 0.05% en peso a 5% en peso, incluso más de forma apropiada de 0.1% en peso a 4% en peso, incluso más de forma apropiada de 0.2 % en peso a 4% en peso, y más de forma apropiada de 0.5% en peso a 3% en peso.

10 Un experto en el arte podrá seleccionar agentes antimicrobianos apropiados para su inclusión en las composiciones de la presente divulgación en virtud de sus propiedades fisicoquímicas y su uso potencial para el tratamiento de infecciones tópicas. Algunos ejemplos de agentes antimicrobianos apropiados incluyen daptomicina, vancomicina, mupirocina, polimixina B, clindamicina, retapamulina, neomicina, bacitracina y ácido fusídico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En un caso, la composición farmacéutica puede comprender dos o más agentes antimicrobianos, por ejemplo agentes seleccionados entre los mencionados en este documento.

En un caso, un agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en daptomicina, vancomicina, mupirocina, polimixina B, clindamicina, retapamulina, neomicina, bacitracina y ácido fusídico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un caso adicional, un agente antimicrobiano se selecciona de daptomicina, vancomicina y/o mupirocina.

20 En un caso particular, y en la composición de la invención, el agente antimicrobiano es daptomicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Para evitar dudas, y como se indicó previamente arriba, las referencias en este documento a daptomicina se deben interpretar como que cubren daptomicina o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. De forma apropiada, el tamaño medio de partícula de la daptomicina es menor que 50 μm , más de forma apropiada menor que 40 μm , e incluso más de forma apropiada menor que 25 μm . De forma apropiada, la daptomicina está presente en una cantidad de 0.01% en peso a 10% en peso de la composición, más de forma apropiada 0.05% en peso a 5% en peso, incluso más de forma apropiada 0.1% en peso a 4% en peso, y más de forma apropiada 0.5% en peso a 3% en peso.

25 En un caso particular, el agente antimicrobiano es daptomicina presente a una concentración de 2 +/- 0.5% en peso de la composición. En la composición de la invención, la daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de 0.01% en peso a 10% en peso de la composición total.

Vehículo oleoso

El vehículo oleoso proporciona el medio en el que el agente o agentes antimicrobianos se disuelven/suspenden/dispersan. El vehículo oleoso también imparte las características de capacidad de extensión de las composiciones de la presente divulgación.

35 En los casos donde el agente antimicrobiano se suspende o dispersa en el vehículo oleoso, en las composiciones de la presente divulgación se puede usar cualquier vehículo oleoso apropiado en el que el agente antimicrobiano sea insoluble o poco soluble, y que sea "extensible espontáneamente" como se define en este documento.

Uno o más componentes oleosos pueden estar presentes en el vehículo oleoso. En un caso, el vehículo oleoso comprende uno o más componentes oleosos seleccionados del grupo que consiste en:

40 mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);

ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);

ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);

alcoholes grasos (6-18C);

45 fluidos/aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona); y

lanolina/derivados de lanolina.

Los ejemplos particulares de ácidos grasos (6-18C) incluyen ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido sebácico y ácido oleico.

ES 2 673 275 T3

En un caso, los componentes de ácido graso presentes en el vehículo oleoso son ácidos grasos (8-18C).

Ejemplos particulares de glicéridos que se pueden usar en las composiciones de la presente divulgación incluyen monooleato de glicerol (por ejemplo, Capmul® GMO-50), monocaprilato/caprato de glicerol (por ejemplo, Capmul® MCM) y triglicérido caprílico/cáprico (por ejemplo, Captex®). 355).

- 5 Ejemplos particulares de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C) incluyen monocaprilato de propilenglicol (Capyrol® 90) y dicaprilocaprato de propilenglicol (Labrafac® PG).

Ejemplos particulares de ésteres de ácidos grasos (6-18C) incluyen ésteres alquílicos (1-6C) de ácido graso (8-18C), tales como, por ejemplo, miristato de isopropilo, diaciladipato, palmitato de isobutilo, cocoato de octildodecilo y/o sebacato de diisopropilo.

- 10 Ejemplos particulares de alcoholes grasos (6-18C) incluyen alcohol cáprico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol de palmitoleilo y alcohol esterílico.

Ejemplos particulares de fluidos/aceites de silicona incluyen dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona.

- 15 Los ejemplos particulares de lanolina/derivados de lanolina que se pueden usar en las composiciones de la presente divulgación incluyen lanolina acetilada (por ejemplo, Modulan®).

El vehículo oleoso forma por lo general la mayor proporción de las composiciones de la presente divulgación. Por lo general, el vehículo oleoso constituirá entre 70% en peso y 99.5% en peso de la composición. Más por lo general, constituirá 80 - 95% en peso de la composición e incluso más por lo general entre 85 y 93% en peso de la composición.

- 20 En ciertos casos, el vehículo oleoso comprende uno o más componentes oleosos seleccionados del grupo que consiste en:

mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);

ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);

ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo); y

alcoholes grasos (6-18C).

- 25 En un caso adicional, el vehículo oleoso comprende uno o más componentes oleosos seleccionados del grupo que consiste en:

mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);

ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C); y

ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo).

- 30 En algunos casos adicionales, es ventajoso añadir emolientes oleosos adicionales al vehículo oleoso. Los emolientes adicionales pueden constituir hasta 70% en peso de la composición y más de forma apropiada hasta 65% en peso de la composición. Se puede usar cualquier emoliente oleoso apropiado en las composiciones. Los ejemplos de componentes emolientes apropiados incluyen fluidos/aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona); lanolina/derivados de lanolina; copolímero de ácido cocoil adípico/trimetilproprano, ésteres de ácido graso adipato tales como adipato de diisobutilo, ésteres de ácido graso (ésteres de ácido graso 6C) de ácido cítrico, por ejemplo, tributilcitrato y aceites volátiles, por ejemplo, aceite de menta.

- 35 En un caso particular, el vehículo oleoso comprende uno o más componentes oleosos seleccionados del grupo que consiste en:

mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);

- 40 ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);

ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo); y

fluidos/aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano y ciclometicona).

ES 2 673 275 T3

- En un caso adicional, el vehículo oleoso comprende (los intervalos se refieren al % en peso de la composición farmacéutica total):
- 5 - 45% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
 - 5 - 60% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
 - 5 0 - 10% en peso de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);
 - 0 - 70% en peso de fluidos/aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona); y
 - 0 - 5% en peso de lanolina/derivado de lanolina.
- 10 En un caso adicional, el vehículo oleoso comprende (los intervalos se refieren al % en peso de la composición farmacéutica total):
- 10 - 20% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
 - 10 - 30% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (8 - 18C);
 - 0 - 10% en peso de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C); y
 - 0 - 70% en peso de fluidos/aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona).
- 15 En un caso adicional, el vehículo oleoso comprende (los intervalos se refieren al % en peso de la composición farmacéutica total):
- 10 - 20% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
 - 10 - 30% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
 - 20 0 - 10% en peso de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C); y
 - 40 - 70% en peso de fluidos/aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona).
- En un caso adicional, el vehículo oleoso comprende (los intervalos se refieren al % en peso de la composición farmacéutica total):
- 25 10 - 20% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
 - 10 - 20% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C); y
 - 40 - 70% en peso de fluidos/aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona).
- 30 En un caso adicional, el vehículo oleoso comprende (los intervalos se refieren al % en peso de la composición farmacéutica total):
- 10 - 40% en peso de miristato de isopropilo;
 - 10 - 60% en peso de triglicéridos caprílicos/cápricos/triglicéridos de cadena media;
 - 0-30% en peso de dimeticona;
 - 0 - 40% en peso de hexametildisiloxano; y
 - 35 0 - 30% en peso de ciclometicona.
- En un caso adicional, el vehículo oleoso comprende (los intervalos se refieren al % en peso de la composición farmacéutica total):
- 10 - 20% en peso de miristato de isopropilo;

10 - 20% en peso de triglicéridos caprílicos/cápricos/triglicéridos de cadena media;

10 - 20% en peso de dimeticona;

10 - 40% en peso de hexametildisiloxano; y

10 - 30% en peso de ciclometicona.

5 Agente de suspensión

10 En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende además un agente de suspensión. Un agente de suspensión funciona para ayudar a prevenir la agregación de las partículas de agente antibacteriano suspendidas en el vehículo oleoso. Por lo tanto, se puede usar un agente de suspensión para permitir que las partículas antimicrobianas permanezcan homogéneamente dispersas dentro del vehículo oleoso a lo largo del tiempo o permitan que se obtenga fácilmente una dispersión homogénea agitando (por ejemplo, agitando) la composición.

El agente de suspensión de forma apropiada tiene poca o ninguna solubilidad en el vehículo oleoso.

Los agentes de suspensión particularmente apropiados incluyen uno o más de los siguientes:

polímeros reticulados de forma apropiada en una forma micronizada, por ejemplo, PVP (crospovidona) y croscarmelosa de sodio;

15 arcillas: arcillas micronizadas filosilicato de aluminio (bentonita);

silicatos de magnesio/aluminio;

sílices: sílice (por ejemplo, Syliod®, Cab-o-sil®), dióxido de silicio (por ejemplo, Aerosil®); y aceites hidrogenados: trihidroxiestearina (Thixcin® R)

20 En un caso particular, el agente de suspensión es crospovidona micronizada (por ejemplo, Kollidon® CL-M). Este material también funciona como eliminador de agua y, de este modo, puede mejorar la estabilidad de cualquier componente sensible al agua.

El agente de suspensión está presente en una cantidad suficiente para suspender el agente antibacteriano. Por lo general, el agente de suspensión estará presente en una cantidad de 0.2 - 15% en peso, más por lo general 0.2 - 10% en peso y más por lo general de 0.2 - 7% en peso.

25 Surfactantes

El vehículo oleoso puede comprender además uno o más surfactantes oleosos. La cantidad de tales surfactantes oleosos presentes será por lo general de hasta 7.5% en peso de la composición total, más por lo general de hasta 5% en peso y lo más por lo general de hasta 3% en peso.

Tales surfactantes tienen de forma apropiada un valor de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de menos de 7.

30 Ejemplos de surfactantes apropiados incluyen ésteres de ácidos grasos (10-18C) polioxietilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-18C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®).

En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende un agente de suspensión como se definió anteriormente y un agente surfactante oleoso como se define en este documento.

35 Estabilizante

En ciertos casos, la composición puede comprender además uno o más estabilizantes.

40 En los casos donde la composición farmacéutica comprende daptomicina, se puede añadir una sal de metal divalente, tal como sales de calcio y/o magnesio. Ejemplos de sales apropiadas para añadir a las composiciones son sales de ácidos grasos de calcio y/o magnesio (por ejemplo, estearato de calcio y/o magnesio), sulfato de calcio y/o magnesio, trisilicato de calcio y/o magnesio y carbonato/hidróxido de calcio y/o magnesio. En un caso particular, se usa estearato de calcio como estabilizante.

La cantidad de estabilizante presente puede ser de 0 a 5% en peso de la composición total, por ejemplo de 0.5 a 3% en peso.

Contenido de humedad

De forma apropiada, el contenido de humedad de las composiciones de la presente divulgación es menor que 5% en peso, preferiblemente menor que 2% en peso, más preferiblemente menor que 1% en peso, y más preferiblemente menor que 0.5% en peso. El contenido de humedad de una composición de la invención es menor que 1% en peso.

- 5 El contenido de humedad por lo general resultará como una consecuencia de las pequeñas cantidades de humedad que pueden estar presentes en ciertos excipientes usados de preparación de las composiciones.

Ejemplos particulares de la divulgación

En un caso, la composición farmacéutica comprende:

- (i) 0.05 - 5% en peso de un agente antibacteriano;
- 10 (ii) 75 – 99.5% en peso de un vehículo oleoso; y
- (iii) opcionalmente 0.5-10% en peso de un agente de suspensión.

En un caso adicional, la composición farmacéutica comprende:

- (i) 1 - 3% en peso de un agente antibacteriano;
- (ii) 80 - 98% en peso de un vehículo oleoso; y
- 15 (iii) opcionalmente 1 - 8% en peso de un agente de suspensión.

En un caso adicional, la composición farmacéutica comprende:

- (i) 1 - 3% en peso de un agente antibacteriano;
- (ii) 80 - 96% en peso de un vehículo oleoso; y
- (iii) opcionalmente 3 - 7% en peso de un agente de suspensión.

- 20 En otro caso, la composición farmacéutica comprende:

0.05 - 5% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

5 - 45% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);

5 - 60% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);

0 - 10% en peso de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);

- 25 0 - 70% en peso de aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona);

0 - 5% en peso de lanolina/derivado de lanolina;

- 30 hasta 7.5% en peso de un surfactante seleccionado de ésteres de ácidos grasos (10-18C) polioxietilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-18C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);

0.5 - 10% en peso de un agente de suspensión seleccionado de uno o más de los siguientes:

polímeros reticulados de forma apropiada en un micronizado por ejemplo, PVP (crospovidona) & croscarmelosa de sodio;

arcillas: arcillas micronizadas filosilicato de aluminio (bentonita);

- 35 silicatos de magnesio/aluminio;

sílices: sílice (Sylid®), Cab-o-sil®), dióxido de silicio (Aerosil®); y

aceites hidrogenados: trihidroxiestearina (Thixcin® R); y

ES 2 673 275 T3

- 0 - 5% en peso de una sal de metal divalente.
- En otro caso, la composición farmacéutica comprende:
- 1 - 5% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 5 - 45% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
- 5 5 - 60% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
- 0 - 10% en peso de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);
- 0 - 70% en peso de aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona);
- 0 - 5% en peso de lanolina/derivado de lanolina;
- 10 0 - 5% en peso de un surfactante seleccionado de ésteres de ácidos grasos (10 - 18C) polioxietilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-18C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);
- 1 - 8% en peso de un agente de suspensión seleccionado de uno o más de los siguientes:
- 15 polímeros reticulados de forma apropiada en un micronizado por ejemplo, PVP (crospovidona) & croscarmelosa de sodio;
- arcillas: arcillas micronizadas filosilicato de aluminio (bentonita);
- silicatos de magnesio/aluminio;
- sílices: sílice (Syliod®, Cab-o-sil®), dióxido de silicio (Aerosil®); y
- aceites hidrogenados: trihidroxiestearina (Thixcin® R); y
- 20 1 - 3% en peso de una sal de metal divalente.
- En otro caso, la composición farmacéutica comprende:
- 1 - 5% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 5 - 45% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
- 5 - 60% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (8 - 18C);
- 25 0 - 70% en peso de aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona);
- 1 - 5% en peso de un surfactante seleccionado entre ésteres de ácidos grasos (10-18C) polioxietilados de sorbitano (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-18C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);
- 30 1 - 8% en peso de un agente de suspensión seleccionado de uno o más de los siguientes:
- polímeros reticulados de forma apropiada en un micronizado por ejemplo, PVP (crospovidona) & croscarmelosa de sodio;
- arcillas: arcillas micronizadas filosilicato de aluminio (bentonita);
- silicatos de magnesio/aluminio;
- 35 sílices: sílice (Syliod®, Cab-o-sil®), dióxido de silicio (Aerosil®); y
- aceites hidrogenados: trihidroxiestearina (Thixcin® R); y
- 1 - 3% en peso de una sal divalente de calcio y/o magnesio.

ES 2 673 275 T3

En otro caso, la composición farmacéutica comprende:

- 1 - 5% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 - 20% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
- 10 - 20% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
- 5 50 - 70% en peso de aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona);
 - 1 - 5% en peso de un surfactante seleccionado de ésteres de ácidos grasos (10-18C) polioxetilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-18C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);
- 10 1 - 8% en peso de crospovidona, croscarmelosa de sodio y/o trihidroxiestearina; y
 - 1 - 3% en peso de una sal divalente de calcio y/o magnesio.

En otro caso, la composición farmacéutica comprende:

- 1 - 3% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 - 20% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
- 15 10 - 20% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
 - 50 - 70% en peso de aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona);
 - 1 - 5% en peso de un surfactante seleccionado de ésteres de ácidos grasos (10-16C) polioxetilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-16C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);
- 20 1 - 8% en peso de crospovidona, croscarmelosa de sodio y/o trihidroxiestearina; y
 - 1 - 3% en peso de una sal divalente de calcio y/o magnesio.

En otro caso, la composición farmacéutica comprende:

- 1 - 3% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 25 10 - 40% en peso de miristato de isopropilo;
 - 10 - 60% en peso de triglicérido caprílico/cáprico/triglicérido de cadena media;
 - 0 - 30% en peso de dimeticona;
 - 0 - 40% en peso de hexametildisiloxano;
 - 0 - 30% en peso de ciclometicona;
- 30 1 - 5% en peso de un surfactante seleccionado de ésteres de ácido graso (10-16C) polioxetilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-16C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);
 - 1 - 8% en peso de crospovidona, croscarmelosa de sodio y/o trihidroxiestearina; y
 - 1 - 3% en peso de una sal divalente de calcio y/o magnesio.

35 En otro caso, la composición farmacéutica comprende:

- 1 - 3% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 - 20% en peso de miristato de isopropilo;

- 10 - 20% en peso de triglicérido caprílico/cáprico/triglicérido de cadena media;
- 10 - 20% en peso de dimeticona;
- 10 - 40% en peso de hexametildisiloxano;
- 10 - 30% en peso de ciclometicona;
- 5 1 - 5% en peso de un surfactante seleccionado de ésteres de ácidos grasos (10-16C) polioxietilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-16C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);
- 1 - 8% en peso de crospovidona, croscarmelosa de sodio y/o trihidroxiestearina; y
- 1 - 3% en peso de una sal divalente de calcio y/o magnesio.
- 10 Preparación de las composiciones farmacéuticas
- Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden preparar usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.
- Las composiciones farmacéuticas se preparan de forma apropiada mezclando (por ejemplo, homogeneizando) todos los componentes entre sí. Si está presente cualquier componente volátil como parte del vehículo oleoso (por ejemplo, hexametildisiloxano o ciclometicona), entonces puede ser deseable añadir estos componentes después de la mezcla inicial de los componentes no volátiles.
- 15
- Los componentes individuales se pueden mezclar (por ejemplo, homogeneizar) simplemente añadiendo todos los componentes (excluyendo opcionalmente cualquier componente volátil) al mismo tiempo en un recipiente de mezcla y luego mezclarlos todos juntos (una mezcla de "un recipiente"). Alternativamente, los componentes se pueden añadir secuencialmente en dos o más pasos o etapas.
- 20
- Otras condiciones experimentales requeridas de preparación de las composiciones, tales como tiempos de homogeneización, velocidades de homogeneización, control de temperatura, etc., se pueden determinar fácilmente por una persona con experiencia normal en el arte.
- Detalles experimentales adicionales también serán evidentes a partir de los ejemplos adjuntos.
- 25 Una vez formadas, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden cargar en un dispositivo de administración apropiado, que puede ser un dispositivo de pulverización de dosificación medido o un dispositivo configurado para dispensar una o más gotas de la composición cuando se acciona. De forma apropiada, el dispositivo es un dispositivo de pulverización.
- Dispositivos de administración
- 30 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden cargar en un dispositivo de administración apropiado para administración tópica.
- La selección del dispositivo de administración dependerá de la última aplicación terapéutica y de la naturaleza de la administración requerida. En la mayoría de los casos, se prevé que las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administren como manchas o pulverizaciones sobre las formulaciones. Como tales, generalmente se prefieren los dispositivos configurados para administrar uno o más volúmenes definidos de la composición en forma de gotitas, aerosoles o bolo de la composición de las composiciones farmacéuticas.
- 35
- De este modo, en un caso, se describe en este documento un dispositivo que comprende una composición farmacéutica como se definió anteriormente, en el que el dispositivo está configurado para dispensar un volumen definido de la composición (por ejemplo, como una pulverización, chorro, una o más gotas o bolo de la composición).
- 40 La capacidad de las composiciones farmacéuticas para extenderse espontáneamente a través de la superficie de la piel o superficie de la mucosa a la que se aplica significa que una pulverización apropiada de la composición farmacéutica puede proporcionar una distribución sustancialmente uniforme del agente antimicrobiano sobre la superficie de la piel.
- Usos terapéuticos
- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación son particularmente apropiadas para el tratamiento de infecciones tópicas. Una vez administrada, la composición se extenderá a través de la superficie de la piel y/o la

superficie de la mucosa como se describió anteriormente y el agente antimicrobiano se liberará luego del vehículo oleoso y se disolverá en la humedad presente en la superficie de la piel/mucosa.

Las enfermedades que se pueden tratar con las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación dependerán de los agentes antimicrobianos seleccionados para su inclusión en la composición.

5 Los ejemplos de infecciones tópicas incluyen impétigo, MRSA y CSSSI (tales como, por ejemplo, gangrena).

En los casos donde el agente antimicrobiano es, o comprende, daptomicina, la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-positivas, especialmente la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (por ejemplo, MRSA). Además de su uso para el tratamiento de MRSA, la daptomicina también se usa para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* susceptible a la metilicina (MSSA); infecciones por estreptococos tales como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*; y *Enterococcus faecalis*.

10 Las composiciones que contienen daptomicina de la divulgación también se pueden usar para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel (cSSSI) causadas por infecciones de heridas complicadas, tales como gangrena (gangrena "húmeda" y "seca"). La gangrena seca comienza en la parte distal de la extremidad debido a la isquemia, y a menudo se produce en los dedos de los pies y los pies de los pacientes ancianos debido a la arteriosclerosis y, de este modo, también se conoce como gangrena senil. La gangrena húmeda se produce en tejidos y órganos naturalmente húmedos, tal como la boca, el intestino, los pulmones, el cuello uterino y las úlceras por presión que se producen en las partes del cuerpo, tal como el sacro, las nalgas y los talones. La gangrena húmeda se caracteriza por numerosas bacterias y tiene un mal pronóstico (en comparación con la gangrena seca) debido a la septicemia. En la gangrena húmeda, el tejido está infectado por microorganismos saprógenos (*Clostridium perfringens* o *Bacillus fusiformis*, por ejemplo), que hacen que el tejido se hinche y emitan un olor fétido.

15 Las composiciones que contienen daptomicina también podrían usarse solas o en combinación con otros antibióticos, por ejemplo, polimixina B, para producir un amplio espectro de actividad.

25 Una aplicación particular de composiciones farmacéuticas de la divulgación que comprende daptomicina es el tratamiento de la infección por MRSA. La infección por MRSA es un problema importante en los hospitales y existe una necesidad apremiante de composiciones farmacéuticas que se puedan usar por vía tópica para tratar el MRSA presente en la piel o las superficies de la mucosa. Existe una necesidad particular de composiciones farmacéuticas tópicas que puedan usarse para erradicar MRSA de la piel o las superficies de la mucosa antes de los procedimientos quirúrgicos electivos.

30 Las composiciones farmacéuticas de la divulgación que comprenden otros agentes antibacterianos se pueden usar para el tratamiento de cualquier infección tópica que sea sensible al agente antimicrobiano en cuestión. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden vancomicina también se pueden usar para el tratamiento de infección tópica causada por bacterias Gram-positivas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden mupirocina también se pueden usar para el tratamiento de infección tópica causada por bacterias Gram-positivas tales como MRSA y MSSA.

35 La dosificación requerida variará dependiendo del agente antimicrobiano y su uso previsto. Los niveles de dosificación reales de los agentes antimicrobianos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del (de los) compuesto (s) activo (s) que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composiciones y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, el método de administración, la gravedad de la afección que se está tratando y la afección y antecedentes médicos del paciente que se está tratando. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la técnica iniciar dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, por ejemplo, una o dos veces al día. El régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

40 De forma apropiada, la dosificación apropiada se puede administrar fácilmente por medio de un dispositivo de dosificación como se describió previamente.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden usar por sí mismas como la única terapia. Alternativamente, las composiciones se pueden administrar como parte de una terapia de combinación con uno o más tratamientos antimicrobianos diferentes. Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

50 Ejemplos

Materiales

Los siguientes materiales se usaron en la preparación de las formulaciones descritas en este documento:

Tabla 1 - Materiales

Componente	Nombre químico/común	Proveedor
Daptomicina	Daptomicina	
Labrafac PG	Propilenglicol dicaprilato/dicaprato	Gattefosse
IPM	Isopropilmiristato, Isopropil tetradecanoato	Mistral Chemicals
Labrafac lipófilo	Labrafac Lipophile WL 1349, triglicéridos de cadena media	Gattefosse
Capryol 90	Propilenglicol monocaprilato	Gattefosse
Capmul GMO-50	Glicerol monooleato	Abitec
Captex 355	Triglicéridos de ácido caprílico/cáprico	Abitec
Estearato de Ca	Estearato de calcio, sal de calcio del ácido esteárico	Sigma-Aldrich
Kollidon CL-M	Polivinilpirrolidona reticulada, micronizada (Crospovidona)	BASF
Span 20	Sorbitan monolaurato	Croda
Span 80	Sorbitan monooleato	Croda
Tween 80	Polietilenglicol sorbitan monooleato	Croda
Thixcin R	1,2,3-Propanotriil tris(12-hidroxiotadecanoato	Elementis
Vaselina	Petrolato, cumple con las especificaciones de Ph. Eur.	Sigma-Aldrich
Líquido de la silicona 20cSt	Dimeticona NF	Dow Corning
Silicona ST 0.65cSt	Hexametildisiloxano	Dow Corning
Silicona ST 1cSt	Octametiltrisiloxano	Dow Corning
Ciclometicona 5 NF	Decametilciclopentasiloxano	Dow Corning

La daptomicina se obtiene comercialmente o se muele en húmedo para dar partículas dentro del rango de tamaño deseado.

5 Métodos generales

Preparación de formulación

Método A. Preparación de formulaciones de suspensión tópica anhidra para la inspección física

10 Se desarrolló un método de preparación de homogeneización de un solo recipiente para prototipos de formulaciones de suspensión. Cualquier componente/excipientes volátiles (por ejemplo, hexametildisiloxano (0.65 cSt), octametiltrisiloxano o ciclometicona) se incorporaron a la formulación después de la homogeneización.

15 Se prepararon formulaciones en una escala de 10g o 15g en un vial de vidrio de 20 ml (Chromacol, UK) en base p/p (usando balanzas de laboratorio de 2 o 5 lugares). Todos los componentes, excluyendo cualquier excipiente volátil, se transfirieron (sólidos primero) a un único vial. Los contenidos del vial se homogeneizaron durante un total de 4 minutos (PowerGen 700 con una sonda de 7 mm en el ajuste 4, -10,000 rpm, 2 x 2 minutos con enfriamiento del vial entre sesiones). Se añadieron todos los componentes volátiles (en peso) directamente al vial de formulación. Los viales se taparon y agitaron inmediatamente.

Método B. Prototipo de formulaciones de suspensión tópica anhidra que contienen Thixcin R para inspección física (Ejemplo 5: formulaciones S a U descritas en este documento)

Para evitar el calentamiento innecesario de daptomicina durante la preparación de formulaciones que contienen Thixcin R, se usó el siguiente enfoque a continuación. Las formulaciones se prepararon en una escala de 10 g en un vial de vidrio de 20 ml (Chromacol, Reino Unido) en base p/p (usando balanzas de laboratorio de 2 o 5 lugares).

5 La daptomicina se molió en húmedo para producir una dispersión fina mezclando a alto cizallamiento durante entre 30 minutos y 1 hora para formar un concentrado de daptomicina.

10 Los componentes de la formulación, excluyendo la daptomicina dispersada y la Labrafac PG asociada, se transfirieron a un vial y se calentaron a 90-95°C con agitación (seguidor magnético). Investigaciones anteriores indicaron que la temperatura elevada parecía proporcionar mejores resultados en comparación con la preparación de Thixcin R a ~45-50 °C. Para la formulación S descrita en este documento, la mezcla se homogeneizó durante un total de 4-5 minutos. Para las formulaciones T y U descritas en este documento, no se usó la homogeneización a temperatura elevada (para reducir la formación de espuma) y las mezclas se agitaron en cambio durante ≥ 30 minutos. A continuación, las mezclas de formulación de Thixcin R se dejaron enfriar bajo agitación a ~ 50 °C. En un momento apropiado, la daptomicina molida en húmedo y la Labrafac PG asociada se calentó a ~ 50 °C con agitación y se añadieron 1.344 ml mediante pipeta de desplazamiento positivo Microman a la mezcla de Thixcin R y la formulación se mezcló (seguidor magnético) a esa temperatura durante un corto período hasta que sea homogeneizó. El volumen seleccionado se eligió para que correspondiera a una adición de 1.4 g de daptomicina/Labrafac PG, pero los cálculos posteriores indicaron que esto era equivalente a ~ 1.29 g (y, de este modo, la carga de daptomicina era $\sim 1.87\%$). La formulación S se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. La formulación T se homogeneizó durante un total de 4 minutos a ~ 50 °C, luego se dejó enfriar con agitación. La formulación U se homogeneizó durante un total de 2 minutos a ~ 50 °C, se dejó enfriar con agitación y luego se homogeneizó durante otros 4 minutos a temperatura ambiente.

Método C. Preparación de formulaciones de suspensión tópica anhidra para la evaluación de la estabilidad (Ejemplo 1: formulaciones A D y F a H descritas en este documento)

25 Las formulaciones se prepararon de la siguiente manera. Todos los componentes no volátiles que excluyen daptomicina y una proporción de IPM (presente en el API molido en húmedo) se transfirieron a un vial de vidrio de 20 ml. El vial que contenía API molido en húmedo se agitó vigorosamente (seguidor magnético) y las cantidades apropiadas se transfirieron (mediante una pipeta de desplazamiento positivo y una pipeta Pasteur) a cada vial de formulación (por peso). Cada formulación de suspensión (Formulación A-D, F-H) se homogeneizó luego durante cuatro minutos con enfriamiento del vial. A continuación, se añadieron los componentes volátiles (Formulaciones F-H) y las suspensiones se homogeneizaron brevemente (10 segundos), se taparon y se agitaron.

30 Ejemplo 1 - Preparación de formulaciones A a D y F a H

Las formulaciones descritas en las tablas 2 y 3 a continuación se prepararon cada una en una escala de 15 g usando el método C descrito anteriormente. Se transfirieron cantidades recientes de daptomicina del recipiente a granel y se midió el contenido de agua (Aquamax KF Coulometric) por triplicado y se calculó la pureza absoluta de la daptomicina (92.7% y 92.3% para las tablas 2 y 3, respectivamente). El contenido de daptomicina de cada formulación se ajustó a un objetivo del 2% usando la pureza absoluta calculada.

Un ejemplo de los pesos componentes (para las formulaciones F-H) se muestra en la tabla 4.

Tabla 2 - Formulaciones de suspensiones no acuosas para la evaluación informal de la estabilidad (lotes de 15 g, suspensiones de formulaciones A-D, ungüento de formulación E)

Componente	Formulación % (p/p)	Formulación B % (p/p)	Formulación % (p/p)	Formulación D % (p/p)
Daptomicina*	2(2.16)	2(2.16)	2(2.16)	2(2.16)
Labrafac PG	12	12	-	-
IPM	26	27	35	36
Labrafac lipófilo	45.84	46.84	53.84	54.84
Capryol 90	5	5	-	-
Estearato de Ca	2	-	2	-
Kollidon CL-M	5	5	5	5
Span 20	2	2	2	2

ES 2 673 275 T3

Vaselina	-	-	-	-
* Contenido de API corregido por pureza absoluta (pureza química y contenido de agua medido)				

Tabla 3 - Formulaciones de suspensiones no acuosas para la evaluación informal de la estabilidad (lotes de 15 g, suspensiones de formulaciones F-H)

Componente	Formulación F % (p/p)	Formulación G % (p/p)	Formulación H % (p/p)
Daptomicina*	2(2.17)	2(2.17)	2(2.17)
IPM	15	15	15
Labrafac lipófilo	13.83	13.83	13.83
Estearato de Ca	2	2	2
Kollidon CL-M	5	5	5
Span 20	2	2	2
Líquido de la silicona 20cSt	15	15	-
Silicona ST 0.65cSt**	30	45	35
Ciclometicona 5 NF**	15	-	25
* Contenido de API corregido por pureza absoluta (pureza química y contenido de agua medido)			
** Componentes volátiles			

5 Tabla 4 - Procedimiento de construcción para prototipo de para formulaciones F-H en suspensión no acuosas que contienen daptomicina al 2% (escala de preparación 15g)

Componente/fase	Formulación F	Formulación G	Formulación H
Fase A (que se añade a B)	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)
API molido en húmedo en IPM (16% p/p)	2.032	2.032	2.032
Componente de IPM	1.707	1.707	1.707
Componente Daptomicina	0.325* (0.300)	0.325* (0.300)	0.325* (0.300)
Fase B			
Kollidon CL-M	0.750	0.750	0.750
Estearato de Ca	0.300	0.300	0.300
Span 20	0.300	0.300	0.300
IPM	0.543	0.543	0.543
Labrafac lipófilo	2.075	2.075	2.075
Líquido de la silicona 20cSt	2.250	2.250	0.000

ES 2 673 275 T3

Fase C (añadida después de la homogeneización)			
Silicona ST 0.65cSt**	4.500	6.750	5.250
Ciclometicona 5 NF**	2.250	0.000	3.750
Total (g)	15.000	15.000	15.000
* Contenido de API corregido por pureza absoluta (pureza química y contenido de agua medido)			
** Componentes volátiles			

El porcentaje de recuperación de daptomicina de las formulaciones A-D a lo largo del tiempo se muestra en la figura 1.

Ejemplo 2 - Preparación de las formulaciones I a L

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se prepararon las siguientes formulaciones I a L:

5

Tabla 5 - Formulaciones I a L de suspensión no acuosa

Componente	Formulación I % (p/p)	Formulación J % (p/p)	Formulación K % (p/p)	Formulación L % (p/p)
Daptomicina	2	2	2	2
Labrafac PG	12	12	12	12
IPM	34	34	28	32
Captex 355	48	48	48	48
Estearato de Ca	-	1	2	2
Capmul GMO	-	-	5	-
Kollidon CL-M	-	1	1	2
Span 20	-	-	-	2
Span 80	3	2	2	-
Tween 80	1	-	-	-

Ejemplo 3 - Preparación de formulaciones M a O

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se prepararon las siguientes formulaciones M a O:

10

Tabla 6 - Formulaciones de suspensión no acuosa de M a O

Componente	Formulación M % (p/p)	Formulación N % (p/p)	Formulación O % (p/p)
Daptomicina	2	2	2
Labrafac PG	12	12	12

ES 2 673 275 T3

IPM	27	29	29
Labrafac lipófilo	48	48	48
Capryol 90	5	5	5
Estearato de Ca	2	2	-
Kollidon CL-M	2	-	2
Span 20	2	2	2

Ejemplo 4 - Preparación de formulaciones P a R

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se prepararon las siguientes formulaciones P a R:

Tabla 7 - Formulaciones P a R de suspensión no acuosa

Componente	Formulación P % (p/p)	Formulación Q % (p/p)	Formulación R % (p/p)
Daptomicina	2	2	2
Labrafac PG	12	-	-
IPM	27	35	35
Labrafac lipófilo	47	57	54
Capryol 90	5	-	-
Estearato de Ca	-	2	2
Kollidon CL-M	5	2	5
Span 20	2	2	2

5

Ejemplo 5 - Preparación de formulaciones S a U

Usando el procedimiento descrito en el método B anterior, se prepararon las siguientes formulaciones S a U:

Tabla 8 - Formulaciones de suspensión no acuosa S a U

Componente	Formulación S % (p/p)	Formulación T % (p/p)	Formulación U % (p/p)
Daptomicina*	2	2	2
Labrafac PG	12	12	12
IPM	29.4	29.7	25.8
Labrafac lipófilo	47	47	46
Capryol 90	5	5	5
Estearato de Ca	2	2	2
Thixcin R	0.6	0.3	0.2
Span 20	2	2	2

ES 2 673 275 T3

Kollidon CL-M	-	-	5
* daptomicina molida a 14.3% en Labrafac PG (060213)			

Ejemplo 6 - Preparación de formulaciones V y W

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se prepararon las siguientes formulaciones V y W:

Tabla 9 - Formulaciones V y W en suspensión no acuosa

Componente	Formulación V % (p/p)	Formulación W % (p/p)
Daptomicina	2	2
IPM	24	19
Labrafac lipófilo	15	-
Estearato de Ca	2	2
Kollidon CL-M	5	5
Span 20	2	2
Líquido de la silicona 20cSt	20	20
Silicona ST 0.65cSt	20	30
Silicona ST 1cSt	10	20

5

Ejemplo 7 - Preparación de la formulación X

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se preparó la siguiente formulación X:

Tabla 10 - Formulación X en suspensión no acuosa

Componente	Formulación X % (p/p)
Daptomicina	2
IPM	15
Labrafac lipófilo	14
Estearato de Ca	2
Kollidon CL-M	5
Span 20	2
Líquido de la silicona 20cSt	15
Silicona ST 0.65cSt	45

10 Ejemplo 8 - Preparación de la formulación Y

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se preparó la siguiente formulación Y:

Tabla 11 - Formulación Y de suspensión no acuosa

ES 2 673 275 T3

Componente	Formulación Y % (p/p)
Daptomicina	2
IPM	15
Labrafac lipófilo	14
Estearato de Ca	2
Kollidon CL-M	5
Span 20	2
Líquido de la silicona 20cSt	10
Silicona ST 0.65cSt	40
Ciclometicona 5 NF	10

Ejemplo 9 - Preparación y evaluación de las formulaciones Z y AA

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se prepararon las siguientes formulaciones Z y AA:

Tabla 12 - Formulaciones Z y AA en suspensión no acuosa

Componente	Formulación Z % (p/p)	Formulación AA % (p/p)
Daptomicina	2	2
IPM	15	15
Labrafac lipófilo	14	14
Estearato de Ca	2	2
Kollidon CL-M	5	5
Span 20	2	2
Líquido de la silicona 20cSt	15	0
Silicona ST 0.65cSt	30	30
Ciclometicona 5 NF	15	30

5

Ejemplo 10 - Preparación de formulaciones BB y CC

Usando el procedimiento descrito en el método A anterior, se prepararon las siguientes formulaciones BB y CC:

Tabla 13 - Formulaciones BB y CC en suspensión no acuosa

Componente	Formulación BB % (p/p)	Formulación CC % (p/p)
Daptomicina	2	2
IPM	15	15
Labrafac lipófilo	14	14

Estearato de Ca	2	2
Kollidon CL-M	5	5
Span 20	2	2
Líquido de la silicona 20cSt	5	0
Silicona ST 0.65cSt	45	35
Silicona ST 1cSt	0	0
Ciclometicona 5 NF	10	25

Ejemplo 11 - Evaluación de los volúmenes de sedimentación

5 Las formulaciones se prepararon para la evaluación física en escalas de 10 g y 15 g, tal como se describió anteriormente, en referencia a los ejemplos 1 a 10 y se evaluaron visualmente durante varios períodos de tiempo para la sedimentación y la capacidad de volver a suspender los sólidos.

10 Las formulaciones se almacenaron en viales de vidrio de 20 ml y se controló la altura de los sólidos/líquidos. El volumen de sedimentación, F, se estimó usando el líquido (V_0) y las alturas sólidas (V_H) medidas usando calibres vernier, con la altura de la base del vial restada de cada medición antes del cálculo. Por ejemplo, la formulación F descrita en este documento a los 5 días, $F = V_H/V_0 = 13.9 \text{ mm}/31.8 \text{ mm} = \sim 44\%$, y al agitar los sólidos (agitados a mano 3 veces) se volvieron a suspender fácilmente. Una evaluación adicional a los 10 días y 24 días produjo valores F de $\sim 40\%$ y $\sim 48\%$ respectivamente, y los sólidos continuaron siendo fácilmente resuspendidos.

Los volúmenes de sedimentación aproximados para las formulaciones A a CC en diversos puntos de tiempo se muestran en la tabla 14 a continuación.

Tabla 14 - valores aproximados de sedimentación

Formulación	Días desde la preparación	Volumen de sedimentación Aprox.
A	28	57%
	96	68%
B	28	51%
	96	58%
C	28	67%
	96	61%
D	28	62%
	96	63%
F	7	58%
G	7	55%
H	7	55%
I	1	33%
J	1	22%
	154	18%

ES 2 673 275 T3

K	1	30%
	154	27%
L	1	52%
	2	50%
	154	40%
M	1	46%
	4	45%
	7	41%
	12	42%
	27	43%
	153	38%
N	1	44%
	4	38%
	27	29%
	153	23%
O	1	51%
	4	43%
	27	39%
	153	40%
P	3	65%
	6	59%
	11	60%
	26	57%
	155	53%
Q	3	51%
	6	39%
	11	47%
	26	41%
	155	35%
R	2	71%
	7	65%
	22	66%

ES 2 673 275 T3

	151	46%
S	124	~83%
T	1	cantidad muy pequeña de sedimentación
	9	cantidad muy pequeña de sedimentación
	113	no se separó
U	3	69%
	105	70%
V	1	56%
	4	54%
	11	52%
	25	54%
W	1	47%
	4	40%
W	11	38%
	25	44%
X	3	44%
	10	40%
	24	48%
Y	31	44%
Z	32	43%
AA	1	48%
	6	48%
	17	46%
BB	3	47%
	14	42%
CC	3	48%
	14	41%

Todas las formulaciones podrían ser resuspendidas.

Ejemplo 12 – Evaluaciones de extensión

Las formulaciones seleccionadas (Formulaciones A-D y F-G) se evaluaron para determinar la capacidad de extensión en superficies de vidrio y piel humana.

5

- 5 Se colocaron placas de Petri de vidrio (90 mm de diámetro) por encima de una regla y se aplicaron 100 μ l de formulación en el centro de la placa de Petri. La extensión (extensión y velocidad) para las formulaciones evaluadas se registró y evaluó. En comparación, el agua (100 μ l) aplicada de manera idéntica produjo una gota discreta de ~ 11 mm de diámetro que permaneció estática entre 10 segundos y 25 minutos. Para las formulaciones A - D descritas en este documento, la formulación se extendió rápidamente y tanto los componentes sólidos como los líquidos alcanzaron un diámetro de ~18 - 21 mm durante un período de \leq 15 segundos y el diámetro permaneció en ese intervalo durante otros 25 minutos. Para las formulaciones F-G descritas en este documento, la formulación se extendió rápidamente y los componentes sólidos alcanzaron un diámetro de ~38-43 mm y los componentes líquidos un diámetro de ~ 43-52 mm durante un período de ~34-37 segundos, y luego parecieron estáticos.
- 10 La aplicación a la piel humana se evaluó transfiriendo una gota (10 μ l) a la piel humana (horizontal) y observando la autoextensión de la formulación durante 2 minutos. En comparación, el agua (10 μ l) aplicada de manera idéntica produjo una caída discreta de ~3 mm de diámetro (~0.07 cm²) que permaneció estática durante el período de observación de 2 minutos. Las formulaciones A-D se extendieron rápidamente sin intervención adicional del aplicador y en 10 segundos cada formulación había cubierto \geq 0.3 cm² y esto aumentó aún más a \geq 0.5 cm² durante los 2 minutos, en cuyo punto la velocidad de extensión se había ralentizado considerablemente. Las formulaciones FG se extendieron rápidamente sin intervención adicional del aplicador y en 10 segundos cada formulación había cubierto \geq 1 cm² y esto aumentó aún más en los 2 minutos, oscilando entre ~ 2 y 5 cm², en cuyo punto la velocidad de extensión se había ralentizado considerablemente debido a la pérdida considerable de componentes volátiles.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica apropiada para aplicación tópica al cuerpo, comprendiendo dicha composición daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se disuelve y/o suspende dentro de un vehículo oleoso, en el que la daptomicina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de 0.01 % en peso a 10% en peso de la composición total, y en el que el contenido de humedad de la composición es menor que el 1% en peso.
- 5
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que:
- (a) la daptomicina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se dispersa o dispersable uniformemente dentro del vehículo oleoso; y/o
- 10 (b) la daptomicina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente como partículas discretas, opcionalmente en la que las partículas tienen un D90 de 75 µm o menos.
3. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el vehículo oleoso:
- (a) comprende uno o más componentes oleosos seleccionados del grupo que consiste en:
- 15 mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);
ésteres de ácidos grasos (6-18C);
alcoholes grasos (6-18C);
fluidos/aceites de silicona; y
- 20 lanolina/derivados de lanolina; y/o
- (b) constituye entre el 70% en peso y el 99.5% en peso de la composición; y/o
- (c) comprende un emoliente oleoso y dicho emoliente constituye hasta 70% en peso de la composición; y/o
- (d) comprende uno o más componentes oleosos seleccionados del grupo que consiste en:
- 25 mono-, di- y/o tri-glicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);
ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo); y
fluidos/aceites de silicona; y/o
- (e) comprende:
- 5 - 45% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C);
- 30 5 - 60% en peso de mono-, di- y/o tri-glicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
0 - 10% en peso de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);
0 - 70% en peso de fluidos/aceites de silicona; y
13 - 5% en peso de lanolina/derivado de lanolina.
4. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el vehículo oleoso de la composición comprende además un agente de suspensión.
- 35
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el agente de suspensión:
- (a) se selecciona de uno o más de los siguientes:

- polímeros reticulados de forma apropiada en una forma micronizada, por ejemplo, PVP (crospovidona) y croscarmelosa de sodio;
- arcillas: arcillas micronizadas filosilicato de aluminio (bentonita);
- silicatos de magnesio/aluminio;
- 5 sílices: sílice (por ejemplo, Syliod®, Cab-o-sil®), dióxido de silicio (por ejemplo, Aerosil®); y
- aceites hidrogenados: por ejemplo, trihidroxiestearina (Thixcin® R); y/o
- (b) es crospovidona; y/o
- (c) está presente en una cantidad de 0.2 - 15% en peso de la composición.
- 10 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el vehículo oleoso comprende además uno o más surfactantes oleosos.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el surfactante oleoso:
- (a) está presente en una cantidad de hasta 7.5% en peso de la composición total; y/o
- (b) tiene un valor de HLB (balance hidrófilo-lipófilo) de menos de 7; y/o
- (c) se selecciona del grupo que consiste en: ésteres de ácidos grasos (10-18C) polioxietilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-18C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®).
- 15 8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición farmacéutica comprende un agente de suspensión según la reivindicación 4 o 5 y un agente surfactante oleoso según la reivindicación 6 o 7.
- 20 9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la composición comprende además un estabilizante de sal de metal divalente, opcionalmente seleccionado de sales de ácidos grasos de calcio y/o magnesio (por ejemplo, estearato de calcio y/o magnesio), sulfato de calcio y/o magnesio, trisilicato de calcio y/o magnesio, y carbonato de calcio y/o magnesio, opcionalmente en la que la cantidad de estabilizante presente es 0 - 5% en peso de la composición total.
- 25 10. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende:
- (i) 0.05 - 5% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (ii) 75 - 99.5% en peso de un vehículo oleoso; y
- (iii) opcionalmente 0.5-10% en peso de un agente de suspensión.
- 30 11. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende:
- 0.05 - 5% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 5 - 45% en peso de ésteres de ácidos grasos (6-18C) (por ejemplo, miristato de isopropilo);
- 5 - 60% en peso de mono-, di- y/o triglicéridos que comprenden glicerol y ácidos grasos (6-18C);
- 35 0 - 10% en peso de ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (6-18C);
- 0 - 70% en peso de aceites de silicona (tales como, por ejemplo, dimeticona, hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y ciclometicona);
- 0 - 5% en peso de lanolina/derivado de lanolina;
- 40 hasta 7.5% en peso de un surfactante seleccionado de ésteres de ácidos grasos (10-18C) polioxietilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-18C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);

- 0.5 - 10% en peso de un agente de suspensión seleccionado de uno o más de los siguientes
- polímeros reticulados de forma apropiada en un micronizado para, por ejemplo, PVP (crospovidona) & croscarmelosa de sodio;
- arcillas: arcillas micronizadas filosilicato de aluminio (bentonita);
- 5 silicatos de magnesio/aluminio;
- sílices: sílice (Sylid®), Cab-o-sil®), dióxido de silicio (Aerosil®); y
- aceites hidrogenados: trihidroxiestearina (Thixcin® R); y
- 0 - 5% en peso de una sal de metal divalente.
- 10 12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende:
- 0.2 - 4% en peso de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 - 40% en peso de miristato de isopropilo;
- 10 - 60% en peso de triglicérido caprílico/cáprico/triglicérido de cadena media;
- 0 - 30% en peso de dimeticona;
- 15 0 - 40% en peso de hexametildisiloxano;
- 0 - 30% en peso de ciclometicona;
- 1 - 5% en peso de un surfactante seleccionado de: ésteres de ácidos grasos (10-16C) polioxietilados de sorbitán (por ejemplo, Span 20, Span 80); ésteres de ácidos grasos (8-16C) y copolímeros de bloques de polioxipropileno/polioxietileno (Poloxamers®);
- 20 1 - 8% en peso de crospovidona, croscarmelosa de sodio y/o trihidroxiestearina; y
- 1 - 3% en peso de una sal divalente de calcio y/o magnesio.
13. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de infecciones tópicas, opcionalmente en la que dicha infección tópica se selecciona de impétigo, MRSA o una infección complicada de piel y/o estructura de piel (cSSSI).
- 25 14. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en la erradicación de MRSA tópico antes de la cirugía.
15. Un método de preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, comprendiendo dicho método la suspensión de daptomicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo oleoso.
- 30 16. Un dispositivo que comprende una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el dispositivo está configurado para dispensar un volumen de la composición para aplicación tópica.

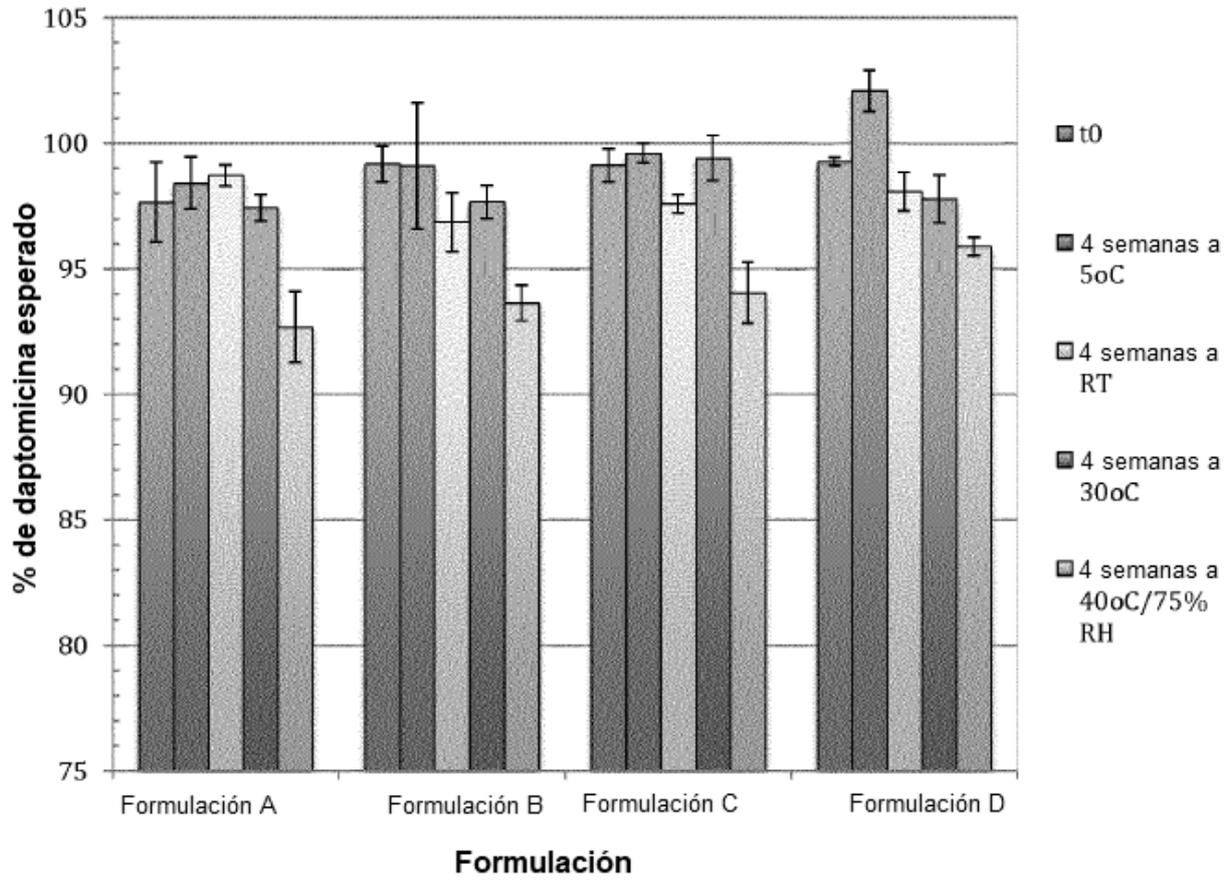


Figura 1