

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 941 971**

51 Int. Cl.:

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2017** **PCT/US2017/032805**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017** **WO17200979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2017** **E 17727439 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2023** **EP 3442526**

54 Título: **Formulaciones tópicas de compuestos heterocíclicos biarílicos y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

17.05.2016 US 201662337636 P

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

29.05.2023

73 Titular/es:

MELINTA SUBSIDIARY CORP. (100.0%)
44 Whippany Road, Suite 280
Morristown, NJ 07960, US

72 Inventor/es:

JOHNSON, KEITH, ARTHUR y
DUFFY, ERIN, M.

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 941 971 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas de compuestos heterocíclicos biarílicos y procedimientos de uso de los mismos

5 **SOLICITUD RELACIONADA**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/337,636, presentada el 17 de mayo de 2016.

10 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a formulaciones tópicas de un compuesto heterocíclico biarílico, radezolid, para tratar, prevenir o reducir el riesgo de acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM)) en un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, el acné u otra infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

Antecedentes

20 El acné es una enfermedad pilosebácea inflamatoria común caracterizada por comedones, pápulas, pústulas, nódulos inflamados, quistes superficiales llenos de pus y, en casos extremos, formación de senos e inflamación profunda, a veces asociada a sacos purulentos.

25 La patogénesis del acné es compleja. Una interacción entre hormonas, queratinización, sebo y bacterias determina de algún modo el curso y la gravedad de la enfermedad. El acné suele comenzar en la pubertad, cuando el aumento de andrógenos provoca un incremento del tamaño y la actividad de las glándulas pilosebáceas. El cambio microscópico más precoz es la hiperqueratosis intrafolicular, que conduce a la restricción del folículo pilosebáceo con la consiguiente formación del comedón compuesto de sebo, queratina y microorganismos, en particular *Propionibacterium acnes*. Las lipasas de *Propionibacterium acnes* descomponen los triglicéridos del sebo para formar ácidos grasos libres (AGL), que irritan la pared folicular. La retención de secreciones sebáceas y la dilatación del folículo pueden conducir a la formación de quistes. La ruptura del folículo con liberación del contenido a los tejidos induce una reacción inflamatoria que cicatriza en los casos graves.

35 El acné tiende a aparecer durante la pubertad y a desaparecer de nuevo, normalmente de forma espontánea, cuando el crecimiento se ha detenido. Ocasionalmente, todavía se encuentra en adultos mayores. La cara, la espalda y los hombros son las zonas predominantemente afectadas. Especialmente en la cara, los casos graves pueden causar alteraciones que provocan una desfiguración considerable con importantes cargas psicológicas para la persona afectada.

40 A lo largo de los años, se han desarrollado muchas composiciones para el tratamiento o la prevención del acné. Por ejemplo, el acné puede tratarse mediante la aplicación tópica de diversas lociones, bálsamos y similares o, por ejemplo, mediante un tratamiento localizado con azufre, resorcinol, ácido salicílico, peróxido de benzoilo, ácidos de vitamina A, ácido retinoico, antibióticos tales como la eritromicina y similares. El acné también se ha tratado por vía oral con antibióticos y tretinoína. Sin embargo, la eficacia, fiabilidad y comodidad de los tratamientos actuales no siempre han cumplido las expectativas de los pacientes.

45 El ácido salicílico es un ingrediente activo antiacné conocido desde hace tiempo que se cree que provoca una reducción de la cohesión intercelular de los corneocitos (véase C. Huber et al., Arch. Derm. Res. 257, pp. 293-297, 1977). También se ha postulado que el ácido salicílico actúa disolviendo los tapones de queratina existentes, así como impidiendo la formación de otros nuevos. Para ejercer mejor sus beneficios sobre la piel, la composición antiacné ideal debe suministrar y retener concentraciones óptimas de ácido salicílico en el estrato córneo con menor penetración a través de la piel y en la circulación general. Además, es importante que el usuario cumpla un régimen de tratamiento que implique aplicaciones repetidas. Sin embargo, el ácido salicílico tiende a ser algo reseccante e irritante y, a menudo, puede provocar descamación, lo que hace que las personas se abstengan de utilizar productos con ácido salicílico con la frecuencia y abundancia necesarias para obtener un beneficio óptimo. Por lo tanto, el cumplimiento por parte del usuario de las composiciones actuales de ácido salicílico es menos que ideal.

60 El peróxido de benzoilo se ha utilizado como agente queratolítico y antibacteriano en el tratamiento tópico de lesiones cutáneas tales como el acné. Véase por ejemplo, Levine et al., Ohio State Med. J., 65, 492 (1969); Pat. de EE. UU.

No. 3,535,422, a Cox et al., emitida el 20 de octubre de 1970; Solicitud de Patente británica No. 1,185,685, a Fisher, publicada el 25 de marzo de 1970; 1,163,004, a Stiefel Laboratories, Inc. publicada el 4 de septiembre de 1969y 1,407,937, a Stiefel Laboratories, Inc., publicada el 1 de octubre de 1975. La aplicación tópica de peróxido de benzoilo para el tratamiento de lesiones cutáneas está ampliamente detallada en la literatura médica. Véase Brogdne et al., *Drugs*, 4, 417 (1974); Poole et al., *Arch Derm.*, 102, 400 (1972); Eaglstein, *Arch Derm.*, 97, 527 (1968); Pace, *Can.1968*; Pace, *Can. Med. Asoc. J.*, 93,252 (1965); Vasarinsh, *Arch. Derm.*, 98, 183 (1968); Mysliborski et al., *AFP*, 15, 86 (1977); Nare, *Br. J. Clin. Prac.*, 29, 63 (1975); Fulton et al., *Arch. Derm.*, 1, 10, 83 (1974); y Wilkinson et al., *Can. Med. Assoc. J.*, 95, 28 (1966).

[0009] Aunque el peróxido de benzoilo puede ser un tratamiento tópico útil de las lesiones cutáneas del acné, la seborrea y otras afecciones, tiene el efecto secundario indeseable de ser un irritante de contacto. La irritación asociada al tratamiento con peróxido de benzoilo también se ha detallado en la literatura médica citada en el párrafo anterior. Además, el enrojecimiento inducido por el peróxido de benzoilo puede mermar la capacidad del paciente para percibir inicialmente la mejoría del estado del acné. En consecuencia, a algunos pacientes se les niegan los beneficios del tratamiento con peróxido de benzoilo debido al problema de la irritación. Cuando se utiliza en el tratamiento del acné, el peróxido de benzoilo produce sequedad, exfoliación, aumento del enrojecimiento y disminución de la flora bacteriana.

[0010] Otros agentes, como el ácido retinoico, se utilizan para el tratamiento del acné. Sin embargo, el ácido retinoico puede ser extremadamente reseccante e irritante cuando se aplica tópicamente y puede afectar negativamente a la estructura de la piel. Además, el ácido retinoico puede administrarse por vía oral. Sin embargo, el ácido retinoico puede ser teratogénico y tener otros efectos secundarios no deseados.

Los agentes antibióticos, tales como la eritromicina, la clindamicina, la tetraciclina y los betalactámicos también se han utilizado tanto por vía oral como tópica en el tratamiento del acné. Sin embargo, como ocurre con el uso de la mayoría de los antibióticos en general, las bacterias pueden volverse resistentes, lo que dificulta el tratamiento de la enfermedad subyacente. Han empezado a aparecer cepas resistentes de *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium granulosum*, *Gardnerella vaginalis* y otras bacterias implicadas en el acné. Véase, por ejemplo, Eady E.A., et al. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycinresistant propionibacteria. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134:107-113; McLean, N. W.; McGroarty, J. A. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996, 62(3), 1089-1092; Nagaraja, P. *Indian J. Med. Microbiol.* 2008, 26(2), 155-157; Tomusiak, A. et al. *Ginek. Pol.* 2011, 82(12), 900-904; Eschenbach, D. A. *Clin. Infectious Dis.* 2007, 44(2), 220-221. Además, las bacterias, incluyendo las cepas resistentes, también pueden causar otras complicaciones tales como infecciones cutáneas, oculares, óseas y articulares, del sistema nervioso central y endocarditis. Por lo tanto, con los tratamientos antibióticos para el acné, sería muy deseable disponer de tratamientos eficaces que también sean útiles contra las bacterias resistentes. Véase Tan, A.W. y Tan, H.H., "Acne vulgaris,: a review of antibiotic therapy", *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005 Mar 6(3), 409-418; Oprica, C. et al., "European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* ", *Clinical Microbiology and Infection*, Volumen 11, Número 3, Marzo 2005, pp. 204-312; y Goldstein, E., et al., "Comparative In Vitro Activities of retapamulin (SB-275833) against 141 Clinical isolates of propionibacterium spp., Including 117 P. acnes Isolates", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Ene. 2006, p. 379-381, vol. 50, no. 1.

La vaginosis bacteriana (VB) es una de las enfermedades vaginales más comunes en las mujeres en edad reproductiva. Dado que la VB está causada por un desequilibrio de los microorganismos vaginales normales, existen múltiples factores de riesgo, incluyendo el uso de dispositivos intrauterinos, el uso de duchas vaginales y las nuevas parejas sexuales. *Gardnerella vaginalis* es un agente causante de la VB. La VB puede presentarse con una sensación de ardor al orinar y secreción blanca o gris con olor a pescado. Además, la VB puede aumentar el riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el VIH/SIDA. El tratamiento de la VB con los antibióticos actuales tiene altas tasas de fracaso y recurrencia. Por ello, es importante que existan alternativas seguras, eficaces y cómodas para tratar, prevenir o reducir el riesgo de VB.

De lo anterior, y especialmente en vista del desarrollo de cepas resistentes de bacterias, se observa que existe una necesidad continua de medios seguros, eficaces y convenientes para tratar, prevenir o reducir el riesgo de acné, VB y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* o *Gardnerella vaginalis*.

Las infecciones cutáneas, incluyendo el acné y la VB, se han tratado mediante diversos procedimientos, incluyendo la administración de formulaciones tópicas. Sin embargo, estas formulaciones tópicas suelen tener efectos secundarios no deseados y una eficacia subóptima. En consecuencia, existe la necesidad de formulaciones tópicas mejoradas

para tratar, prevenir y reducir el riesgo de acné, VB y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* o *Gardnerella vaginalis*.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas a de un compuesto heterocíclico biarílico, radezolid, para tratar, prevenir y/o reducir el riesgo de acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)) en un paciente que lo necesite. En ciertas realizaciones, el acné u otra
- 10 infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. Por ejemplo, las formulaciones de uso tópico se administran en una cantidad segura y eficaz. La formulación tópica puede incluir, por ejemplo, un compuesto de oxazolidinona.
- 15 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto antibiótico en la fabricación de un medicamento útil para tratar, prevenir o reducir tópicamente el riesgo de acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)). En determinadas realizaciones, el acné
- 20 u otra infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.
- En un aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, y un potenciador de la penetración.
- 25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un agente de tampón; un conservante; un estabilizador de la emulsión; un agente humectante; un potenciador de la cosmesis; un modificador del pH; un tensioactivo no iónico; y agua.
- 30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un agente de tampón; un conservante; un agente humectante; un espesante; un modificador del pH; y agua.
- 35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un agente de tampón; un conservante; un emulsionante; un agente humectante; un modificador del pH; un espesante; una sal; y agua.
- 40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un estabilizador de la emulsión; un agente humectante; un potenciador de la cosmesis; un conservante; un agente de tampón; un modificador del pH; y agua.
- 45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de monohidrato de ácido cítrico, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 5 a aproximadamente
- 50 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 % en peso de alcohol cetosteárilico, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 % en peso de cetomacrogol 1000, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de dimeticona, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 3,5 a pH 4,5, y q.s. agua purificada al 100 %.
- 55 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de monohidrato de ácido cítrico, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente

0,1 a aproximadamente 20 % en peso de Natrosol HXX, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 3,5 a pH 4,5, y q.s. agua purificada al 100 %.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de clorhidrato de radezolid micronizada, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de trolamina, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 % en peso de polisorbato 80, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de NaCl, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 % en peso de Natrosol HXX, q.s. HCl 1,0 N a aproximadamente pH 7,5 a aproximadamente pH 8,0, y q.s. agua purificada al 100 %.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 % en peso de alcohol cetosteárico, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 % en peso de polioxil 20 cetosteáril éter, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de propilparabeno, q.s. NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica divulgada en el presente documento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM)) en un paciente. En determinadas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento cuando se usan para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM)) en un paciente. En determinadas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

Los aspectos anteriores y otros aspectos y realizaciones de la presente invención pueden comprenderse mejor haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y a las reivindicaciones. Ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. Todas las combinaciones de las realizaciones se incluyen específicamente en la presente invención y se describen en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se describieran individual y explícitamente. Por el contrario, diversas características de la invención, que son, por brevedad, descritas en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las subcombinaciones de características enumeradas en las realizaciones también se incluyen específicamente en la presente invención y se divulgan en el presente documento como si todas y cada una de dichas subcombinaciones se divulgaran individual y explícitamente en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1. muestra la seguridad del radezolid en un estudio a largo plazo con ratas, como indica el peso corporal medio a lo largo del tiempo.

La FIG. 2. muestra la seguridad del linezolid en un estudio a largo plazo en ratas, como indica el peso corporal medio a lo largo del tiempo.

FIG. 3. Muestra la carga bacteriana en la bolsa a lo largo del tiempo cuando se trata con radezolid.

La FIG. 4. muestra los niveles de radezolid en bolsa y plasma a lo largo del tiempo cuando se trata con radezolid.

La FIG. 5. muestra los resultados de las pruebas de estabilidad de la formulación de sal de clorhidrato de radezolid a (i) tiempo cero, (ii) 3 meses a 2-8 °C, (iii) 1 mes a 25 °C, (iv) 3 meses a 25 °C, (v) 6 meses a 25 °C, (vi) 1 mes a 40 °C, (vii) 3 meses a 40 °C, y (viii) 6 meses a 40 °C.

La FIG. 6. muestra los resultados de las pruebas de estabilidad de la formulación de sal de mesilato de radezolid a (i) tiempo cero, (ii) 1 mes a 25 °C, (iii) 3 meses a 25 °C, (iv) 6 meses a 25 °C, (v) 1 mes a 40 °C, (vi) 3 meses a 40 °C, y (vii) 6 meses a 40 °C.

La FIG. 7. muestra la dosis administrada comparativa (valores atípicos incluyendo) de diferentes formulaciones de radezolid para administración transdérmica y dérmica.

La FIG. 8. muestra la dosis administrada comparativa (excluidos los valores atípicos) de diferentes formulaciones de radezolid para administración transdérmica y dérmica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones tópicas de compuestos heterocíclicos biarílicos y procedimientos de uso de los mismos para tratar, prevenir o reducir el riesgo de acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluido *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM)) en un paciente que lo necesite, en el que la formulación tópica comprende una cantidad segura y eficaz de un antibiótico, es decir, un compuesto antimicrobiano tal como, por ejemplo, un compuesto de oxazolidinona como se describe en el presente documento. Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento son útiles para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una variedad de infecciones de la piel o de las mucosas que pueden tratarse tópicamente y que están causadas por bacterias Gram-negativas tales como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Corynebacterium* y *Proteus*, o por organismos Gram-positivos tales como *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus* o *Staphylococcus*, incluyendo MRSA. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a formulaciones tópicas de compuestos heterocíclicos biarílicos y procedimientos de uso de los mismos para tratar, prevenir o reducir el riesgo de acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

1. Definiciones

El término "paciente", tal como se utiliza en el presente documento, indica el sujeto humano o animal (en el caso de un animal, más típicamente un mamífero) que se consideraría que necesita los procedimientos de tratamiento, prevención o reducción del riesgo de una infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluido el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM)) en un paciente. En determinadas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo.

El término "tratar", tal como se utiliza en el presente documento, indica curar, detener el desarrollo, aliviar los síntomas o efectos, mejorar o provocar la regresión de un brote de acné ya presente u otra infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM)) en un paciente o sujeto. En determinadas realizaciones, el brote de acné u otra infección cutánea está causado o mediado por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

El término "prevenir", tal como se utiliza en el presente documento, indica detener completamente o casi completamente un brote de acné u otra infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM)), especialmente cuando el paciente o sujeto esté predispuesto a ello. En determinadas realizaciones, el brote de acné u otra infección cutánea está causado por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. La prevención también puede incluir la inhibición del brote de acné u otra infección cutánea.

El término "reducir el riesgo de", tal como se utiliza en el presente documento, indica disminuir la probabilidad de un brote de acné u otra infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*,

Haemophilus influenza, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluido el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)), especialmente cuando el paciente o sujeto esté predispuesto a ello. En determinadas realizaciones, el brote de acné u otra infección cutánea está causado por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o formulación eficaz cuando se administra solo o en combinación con otros ingredientes activos útiles para tratar, prevenir o reducir el riesgo de acné u otra infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)). En ciertas realizaciones, el acné u otra infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. Por ejemplo, una cantidad farmacéuticamente eficaz se refiere a una cantidad del compuesto presente en una formulación o en un producto sanitario administrada a un paciente o sujeto receptor suficiente para provocar una actividad biológica, por ejemplo, actividad contra el acné u otra infección cutánea causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. Synergy, como se describe, por ejemplo, en Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como agente único. En general, el efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede consistir en una menor citotoxicidad, un mayor efecto antiproliferativo y/o antiinfeccioso, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

El término "cantidad profilácticamente eficaz" indica una cantidad eficaz de un compuesto o formulación que se administra para prevenir o reducir el riesgo de un brote de acné u otra infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluido el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)). En determinadas realizaciones, el brote de acné u otra infección cutánea está causado por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. En otras palabras, una cantidad que puede administrarse para proporcionar un efecto preventivo o profiláctico.

Como se usa en el presente documento, "aplicación tópica" y "administración tópica" significa que los compuestos o formulaciones se aplican a la piel del paciente directamente colocando o extendiendo dichos compuestos o formulaciones sobre la piel exterior, cuero cabelludo, pelo, pelaje, plumas, escamas, conchas, ojos u orejas del paciente, por ejemplo, mediante el uso de las manos o un aplicador tal como una toallita, rodillo o atomizador. La aplicación tópica y la administración tópica también pueden incluir la administración intravaginal de los compuestos o formulaciones de la presente solicitud, *por ejemplo*, mediante el uso de un aplicador tal como una toallita, un rodillo o un atomizador.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "formulación tópica" se refiere a una formulación que comprende uno o más compuestos heterocíclicos biarílicos (*por ejemplo*, radezolid) que se aplican a la piel de un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento se colocan o extienden directamente sobre la piel externa, el cuero cabelludo, el pelo, el pelaje, las plumas, las escamas, las conchas, los ojos o las orejas del paciente, por ejemplo, mediante el uso de las manos o de un aplicador tal como una toallita, un rodillo o un atomizador. En otras realizaciones, las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento se aplican por vía intravaginal, *por ejemplo* mediante el uso de un aplicador tal como una toallita, un rodillo o un atomizador. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento se presentan en forma de gel, crema o loción.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sin conservantes" se refiere a una composición que incluye menos de 0,005 % de conservantes en peso. En algunas realizaciones, las formulaciones sin conservantes divulgadas en el presente documento incluyen menos del 0,005 % en peso de un conservante seleccionado del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, ácido benzoico, benzoato sódico, sorbato potásico y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, las formulaciones sin conservantes divulgadas en el presente documento incluyen menos de 0,005 % en peso total de metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, ácido benzoico, benzoato sódico y sorbato potásico. En otras realizaciones, las formulaciones sin conservantes descritas en el presente documento incluyen menos de 0,005 % en peso de metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, ácido benzoico, benzoato sódico y sorbato potásico.

Tal como se utiliza en el presente documento, "dermatológicamente aceptable" indica que los ingredientes que describe el término son adecuados para su uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el cabello) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica o similares.

- 5 Con respecto a los compuestos antibióticos útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento, los siguientes términos pueden ser aplicables, sin embargo, debe tenerse en cuenta que también se dan definiciones más específicas en las referencias referidas e incorporadas por referencia en el presente documento.

10 Los compuestos químicos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos divulgados en el presente documento que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos descritos en el presente documento se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas e isoméricas geométricas de una estructura están previstas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica. Todos los procedimientos utilizados para preparar los compuestos divulgados en el presente documento y los productos intermedios fabricados en los mismos se consideran, en su caso, parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran, en su caso, parte de la presente invención.

25 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen, pero sin limitación, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, de meglumina, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico y los aminoácidos que se producen comúnmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento se pueden sintetizar a partir de un compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, resultan preferentes medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22da ed. (Pharmaceutical Press, 2012). Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero no se limitan a, las sales de clorhidrato y acetato de los compuestos alifáticos que contienen amina, hidroxilamina e imina descritos en el presente documento.

55 Además, los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, las sales de los compuestos pueden existir en forma hidratada o sin hidratar (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Ejemplos no limitantes de hidratos se incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

60 Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden prepararse como profármacos, por ejemplo

profármacos farmacéuticamente aceptables. Dado que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (*por ejemplo*, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en forma de profármaco. Así pues, la presente invención pretende abarcar las formulaciones tópicas que contienen profármacos de los compuestos descritos en el presente documento y los procedimientos de administración de los mismos. Por "profármacos" se entiende cualquier portador unido covalentemente que libera *in vivo* un fármaco parental activo de los compuestos descritos en el presente documento cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto madre. Los profármacos incluyen los compuestos descritos en el presente documento en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de los compuestos descritos en el presente documento se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, los derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol y amina de los compuestos descritos en el presente documento.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento y, según corresponda, la purificación a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Tal como se utiliza en el presente documento, la "infección cutánea" incluye, pero no se limita a, el acné vulgar, la rosácea, el impétigo, la otitis externa, la conjuntivitis bacteriana y la vaginosis bacteriana.

Tal como se utiliza en el presente documento, "tratar el acné" se refiere a mitigar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia o los signos de los trastornos resultantes de las acciones de las hormonas y otras sustancias sobre las glándulas sebáceas y los folículos pilosos, que suelen provocar la obstrucción de los poros y la formación de lesiones inflamatorias o no inflamatorias en la piel. Específicamente, se relaciona con el tratamiento o la prevención de manchas, lesiones o granos, espinillas preemergentes, puntos negros y/o puntos blancos.

Tal como se utiliza en el presente documento, "tratar la vaginosis bacteriana" se refiere a mitigar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia o los signos de trastornos resultantes de las acciones de *Gardnerella vaginalis* en la vagina.

En la memoria descriptiva, las formas en singular también incluyen el plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos y las expresiones técnicas y específicas usadas en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva.

Todos los porcentajes y las relaciones usadas en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso.

A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes citados. De manera similar, cuando los procedimientos o procedimientos se describen como que tienen, que incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procedimiento citados. Además, se debe entender que el orden de los pasos u orden para la realización de determinadas acciones es irrelevante siempre y cuando la invención permanezca operativa. Además, dos o más pasos o acciones se pueden llevar a cabo simultáneamente.

2. Procedimientos de la invención

Debe entenderse que cualquier referencia a un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano o animal debe considerarse como una referencia a una composición para su uso en dicho procedimiento.

La presente invención se refiere a procedimientos para tratar el acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM]) en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de una formulación tópica divulgada en el presente documento. En ciertas realizaciones, el acné u otra infección cutánea está causada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. En ciertas realizaciones, el tratamiento consiste en curar un brote de

acné u otra infección cutánea en un paciente o sujeto. En ciertas realizaciones, el tratamiento consiste en detener el desarrollo de un brote de acné u otra infección cutánea en un paciente o sujeto. En ciertas realizaciones, el tratamiento consiste en aliviar los síntomas o efectos de un brote de acné u otra infección cutánea en un paciente o sujeto. En ciertas realizaciones, el tratamiento consiste en mejorar un brote de acné u otra infección cutánea en un paciente o sujeto. En ciertas realizaciones, el tratamiento consiste en provocar la regresión de un brote de acné u otra infección cutánea en un paciente o sujeto.

La presente invención se refiere a procedimientos para prevenir el acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM]) en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de una formulación tópica divulgada en el presente documento. En ciertas realizaciones, el acné u otra infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. En ciertas realizaciones, la prevención consiste en detener por completo o casi por completo la aparición de un brote de acné u otra infección cutánea en un paciente o sujeto. En ciertas realizaciones, la prevención consiste en inhibir un brote de acné u otra infección cutánea en un paciente o sujeto.

La presente invención se refiere a procedimientos para reducir el riesgo de acné y otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM]) en un paciente mediante la administración de una cantidad segura y profilácticamente eficaz de una formulación tópica descrita en el presente documento. En ciertas realizaciones, el acné u otra infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

Como se ha comentado anteriormente, el acné y otras infecciones cutáneas pueden estar causadas o mediadas por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. Se ha descubierto que las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento son útiles para tratar, prevenir o reducir el riesgo de estas infecciones microbianas y el acné asociado u otras infecciones cutáneas causadas o mediadas por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*. Los procedimientos divulgados en el presente documento pueden aplicarse de forma útil a pacientes, ya sean humanos o animales.

Como se discutió anteriormente, la vaginosis bacteriana puede ser causada o mediada por *Gardnerella vaginalis*. Se ha descubierto que las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento son útiles para tratar, prevenir o reducir el riesgo de vaginosis bacteriana causada o mediada por *Gardnerella vaginalis*. Los procedimientos divulgados en el presente documento pueden aplicarse de forma útil a pacientes, ya sean humanos o animales.

En la práctica de los procedimientos divulgados en el presente documento, se desea que el nivel tisular, o a veces el nivel sanguíneo en el paciente o sujeto, de la formulación tópica utilizada para proporcionar el efecto sea de un nivel apropiado durante un intervalo de tiempo suficiente. Además, dado que a menudo se necesita un tiempo finito para alcanzar dichos niveles en sangre o tejidos, es importante que la formulación tópica se administre en un momento adecuado. El momento adecuado para la administración de la composición tópica dependerá del perfil farmacocinético del compuesto y de su formulación, del tiempo necesario para completar la administración, de las características del paciente, del resultado clínico deseado, etc.

Las formulaciones divulgadas en el presente documento se suministran al paciente o sujeto por administración tópica, incluyendo, pero sin limitarse a la administración en la piel, pelo, pelaje, plumas, orejas, ojos o vagina.

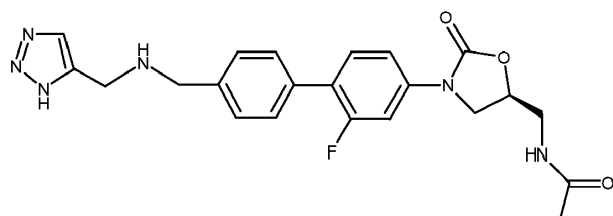
3. Compuestos antibióticos útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento

Los compuestos antibióticos, es decir, antimicrobianos, o agentes antibióticos útiles en las formulaciones tópicas y procedimientos de uso divulgados en el presente documento son aquellos que son particularmente eficaces contra las bacterias que causan o median o están implicadas en el acné y otras infecciones cutáneas indeseables causadas o mediadas por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus*, y que son especialmente eficaces contra cepas resistentes de tales bacterias.

Los compuestos antibióticos útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento pueden incluir sus sales, ésteres, tautómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables. La invención también proporciona formulaciones tópicas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos antibióticos descritos en

el presente documento y un potenciador de la penetración. La presente invención proporciona además procedimientos para preparar estas formulaciones tópicas.

Un compuesto antibiótico particularmente útil en la invención es el radezolid (estructura mostrada a continuación), o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, del mismo:



Otros nombres para el compuesto radezolid incluyen:

RX-1741;
N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(3H-1,2,3)triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida;
N-[3-(2-Fluoro-4'-[[[(3H-1,2,3)triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-ilmetil]-acetamida;
N-[[[(5S)-3-(2-fluoro-4'-[[[(1H-1,2,3-triazol-5-ilmetil)amino]metil]bifenil-4-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]acetamida;
869884-78-6;
UNII-53PC6LO35W; y
(S)-N-((3-(4'-(((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)amino)metil)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)acetamida.

Como se usa en el presente documento, el término radezolid también puede usarse para referirse a tautómeros de radezolid, por ejemplo, el compuesto (S)-N-((3-(4'-(((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)metil)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)acetamida o el compuesto N-((3-(4'-(((2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)metil)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)acetamida.

4. Formulación y Administración

Los procedimientos divulgados en el presente documento pueden practicarse administrando las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento a un paciente o sujeto que necesite las mismas. La dosis de la formulación tópica dependerá del paciente o sujeto previsto y del microorganismo objetivo, por ejemplo, el organismo bacteriano objetivo. Las formulaciones suelen incluir compuestos antibióticos heterocíclicos biarílicos (por ejemplo, radezolid) en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

El(los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los compuestos descritos en el presente documento y no perjudiciales para el receptor. Los portadores farmacéuticamente aceptables, a este respecto, incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes retardadores de la absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las formulaciones tópicas descritas en el presente documento. También pueden incorporarse a las formulaciones tópicas descritas en el presente documento compuestos activos suplementarios (identificados o diseñados como se describe en el presente documento y/o conocidos en la técnica). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de unidades de dosificación y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en el campo de la farmacia/microbiología. En general, algunas formulaciones se preparan asociando el compuesto con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada.

En algunas realizaciones, los procedimientos, usos y formulaciones tópicas para uso en el presente documento divulgados en el presente documento pueden incluir además un agente activo adicional. En algunas realizaciones, el agente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en ácido salicílico, peróxido de benzoilo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido lactobiónico, triclosán, triclocarbán y combinaciones de los mismos. Otros agentes

ejemplares que pueden utilizarse de acuerdo con la presente divulgación incluyen los descritos en Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2012, 5(5), 32-40 cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

Una formulación tópica divulgada en el presente documento se puede formular para que sea compatible con su vía de administración prevista. Pueden incluir sólidos y semisólidos. Las soluciones o suspensiones pueden incluir los siguientes componentes un diluyente estéril tal como agua, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tal como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tal como cloruro sódico o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tal como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Se puede encontrar una amplia variedad de formulaciones y procedimientos de administración en S. K. Niazi, ed., Handbook of Pharmaceutical Formulations, Vols. 1-6 [Vol. 1 Compressed Solid Products, Vol. 2 Uncompressed Drug Products, Vol. 3 Liquid Products, Vol. 4 Semi-Solid Products, Vol. 5 Over the Counter Products, and Vol. 6 Sterile Products], CRC Press, Abril 27, 2004.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica, incluyendo el tratamiento ocular, incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicadores, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; espumas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones para administración tópica en la superficie de la piel pueden prepararse dispersando el fármaco con un portador dermatológicamente aceptable, tal como una loción, crema, pomada o jabón. Son útiles los soportes capaces de formar una película o capa sobre la piel para localizar la aplicación e inhibir la eliminación. Para la administración tópica a superficies tisulares internas, el agente puede dispersarse en un adhesivo tisular líquido u otra sustancia conocida por potenciar la adsorción a una superficie tisular. Por ejemplo, pueden utilizarse ventajosamente soluciones de hidroxipropilcelulosa o de fibrinógeno/trombina. Como alternativa, pueden utilizarse soluciones de recubrimiento tisular, tal como las formulaciones que contienen pectina.

Además, el portador para una formulación tópica puede estar en forma de un sistema hidroalcohólico (por ejemplo, líquidos y geles), un sistema anhidro a base de aceite o silicona, o un sistema de emulsión, incluyendo, pero sin limitarse a, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona. Las emulsiones pueden abarcar una amplia gama de consistencias, incluyendo lociones finas (que también pueden ser adecuadas para la administración en aerosol o atomizador), lociones cremosas, cremas ligeras, cremas pesadas y similares. Las emulsiones también pueden incluir sistemas de microemulsión. Otros portadores tópicos adecuados son los sólidos y semisólidos anhidros (tales como geles y barras) y los sistemas de mousse de base acuosa. Ejemplos no limitativos de los sistemas portadores tópicos útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente se describen en las cuatro referencias siguientes, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad: "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 105, pp. 122-139 (diciembre de 1990); "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 102, pp. 117-136 (marzo de 1987); Patente de EE. UU. No. 4,960,764 a Figueroa et al., emitida el 2 de octubre de 1990 y Pat. de EE. UU. No. No. 4,254,105 de Fukuda et al., emitida Mar. 3, 1981.

Los portadores tópicos farmacéuticamente aceptables, en total, comprenden típicamente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,8% en peso de las composiciones útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento, alternativamente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 %, alternativamente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 %, alternativamente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, alternativamente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 99 %, alternativamente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 99 %, alternativamente de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%, alternativamente de aproximadamente 80% a aproximadamente 99% y alternativamente de aproximadamente 85% a aproximadamente 95%.

Generalmente, una cantidad efectiva de dosificación de compuesto activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1500 mg. La cantidad administrada dependerá probablemente de variables como la afección que se va a tratar, la gravedad de la afección, la edad y el estado de salud general del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto administrado, la formulación del compuesto y la presencia y los tipos de excipientes en la formulación. Además, debe entenderse que la dosificación inicial administrada puede incrementarse más allá del nivel superior anterior para alcanzar rápidamente el nivel tisular o el nivel en sangre deseado, o la dosificación inicial puede ser menor que la óptima.

Las dosis no limitantes del compuesto activo comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1500 mg por dosis. Los ejemplos no limitantes de dosis, que pueden formularse como una dosis unitaria para una administración

conveniente a un paciente incluyen: aproximadamente 0,10 mg, aproximadamente 0,15 mg, aproximadamente 0,20 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,30 mg, aproximadamente 0,35 mg, aproximadamente 0,40 mg, aproximadamente 0,45 mg, aproximadamente 0,50 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12,5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, y aproximadamente 1500 mg. Las dosis anteriores son útiles para administrar los compuestos de las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento de acuerdo con los procedimientos divulgados en el presente documento.

Alternativamente, la cantidad de ingrediente activo en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente puede describirse sobre una base de porcentaje en peso. Las cantidades no limitantes de ingredientes activos incluyen aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,035%, aproximadamente 0,04%, aproximadamente 0,045%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,055%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,065%, aproximadamente 0,07%, aproximadamente 0,075%, aproximadamente 0,080%, aproximadamente 0,085%, aproximadamente 0,090%, aproximadamente 0,095%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,15%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,35%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,45%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,55%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,65%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,85%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 0,95%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,25%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,75%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 8%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 9%, aproximadamente 9,5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 10,5%, aproximadamente 11%, aproximadamente 11,5%, aproximadamente 12%, aproximadamente 12,5%, aproximadamente 13%, aproximadamente 13,5%, aproximadamente 14%, aproximadamente 14,5%, aproximadamente 15%, aproximadamente 15,5%, aproximadamente 16%, aproximadamente 16,5%, aproximadamente 17%, aproximadamente 17,5%, aproximadamente 18%, aproximadamente 18,5%, aproximadamente 19%, aproximadamente 19,5%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%, aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%, aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente

67%, aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99,1%, aproximadamente 99,2%, aproximadamente 99,3%, aproximadamente 99,4%, aproximadamente 99,5%, aproximadamente 99,6%, aproximadamente 99,7%, aproximadamente 99,8%, y aproximadamente 99,9%,

En algunas realizaciones, el pH de la formulación está entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 5,5. En otro aspecto, el pH está entre pH 3,5 y pH 4,5. En algunas realizaciones, el pH es de aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la formulación tópica incluye una sal de mesilato de radezolid y se presenta en forma de solución. En algunas realizaciones, la solución salina de mesilato de radezolid tiene un pH entre 3,5 y 4,5 aproximadamente. En algunas realizaciones, la solución salina de mesilato de radezolid tiene un pH de aproximadamente 4,0.

En algunas realizaciones, la formulación está en forma de loción.

En algunas realizaciones, la formulación comprende un potenciador de la cosmesis (*es decir*, un excipiente que mejora la sensación de la formulación tópica). En algunas realizaciones, el potenciador de la cosmesis es con base en silicona(*por ejemplo*, ciclometicona y/o dimeticona).

En algunas realizaciones, la formulación está en forma de gel.

En algunas realizaciones, la formulación comprende un espesante. En algunas realizaciones, el espesante es un derivado de la celulosa (*es decir*, un polisacárido formado por unidades de glucosa, en el que uno o más grupos hidroxilo han reaccionado parcialmente con diversos reactivos de manera que es un grupo funcional diferente, *por ejemplo*, un éster o éter). En algunas realizaciones, el espesante es un polímero no iónico no celulósico (*es decir*, un polímero distinto de la celulosa que no es iónico).

En algunas realizaciones, la formulación está en forma de crema.

En algunas realizaciones, el pH de la formulación está entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 9,0. En algunas realizaciones, el pH de la formulación está entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, el pH de la formulación está entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, el pH de la formulación es aproximadamente 7,5. En algunas realizaciones, la formulación tópica incluye una sal de radezolid HCl y se presenta en forma de suspensión. En algunas realizaciones, la suspensión de sal HCl de radezolid tiene un pH entre 7,5 y 8,0 aproximadamente. En algunas realizaciones, la suspensión de sal HCl de radezolid tiene un pH de aproximadamente 7,5.

En algunas realizaciones, la formulación comprende agentes humectantes. En algunas realizaciones, el agente humectante es glicerina.

En algunas realizaciones, la formulación comprende un potenciador de la penetración. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración es propilenglicol.

En algunas realizaciones, la formulación comprende un espesante. En algunas realizaciones, el espesante es un derivado de celulosa.

En algunas realizaciones, la formulación comprende sales adicionales. En algunas realizaciones, la sal es NaCl. En algunas realizaciones, la sal es CaCl₂.

Componentes opcionales

Además de los componentes requeridos de las formulaciones tópicas, también pueden incorporarse diversos componentes opcionales.

Agentes Antiacné

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento también pueden contener agentes antiacné además de los antibióticos. Estos otros agentes antiacné pueden comprender de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% en peso de las formulaciones tópicas, o alternativamente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, y aun alternativamente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente el 5%. También pueden utilizarse mezclas de estos activos antiacné adicionales. Entre los ejemplos de estos otros agentes antiacné se incluyen agentes antibióticos convencionales tales como eritromicina, agentes tales como tretinoína, queratolíticos tales como azufre, ácido láctico, ácido glicólico, ácido pirúvico, urea, resorcinol y N-acetilcisteína; retinoides tales como ácido retinoico y sus derivados (*por ejemplo, cis y trans*); antibióticos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiprotzoarios y antivirales (*por ejemplo, peróxido de benzoilo, octopirox, eritromicina, tetraciclina, triclosán, ácido azelaico y sus derivados, fenoxi etanol y fenoxi propanol, acetato de etilo, clindamicina y meclociclina, triclosán, clorhexidina, tetraciclina, neomicina, clorhidrato de miconazol, octopirox, paraclorometaxilenol, nistatina, tolnaftato, clotrimazol y similares*); sebastatos, tales como flavonoides; hidroxiácidos; fármacos antipruriginosos, incluyendo, *por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de metdilizina y trimeprazina; y sales biliares, tales como sulfato de escimnol y sus derivados, desoxicolato y colato*. Otros agentes ejemplares que pueden utilizarse de acuerdo con la presente divulgación incluyen los descritos en Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2012, 5(5), 32-40 cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

También son útiles los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE pueden seleccionarse de las siguientes categorías: derivados del ácido propiónico; derivados del ácido acético; derivados del ácido fenámico; derivados del ácido bifenilcarboxílico; y oxicams. Todos estos AINE se describen detalladamente en la Patente de EE. UU. No. 4,985,459 de Sunshine et al., emitida el 15 de enero de 1991 incorporada por referencia en el presente documento. Los más preferidos son los AINE propiónicos, entre los que se incluyen aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tiopaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno y ácido buclórico. También son útiles los antiinflamatorios esteroideos, tales como hidrocortisona y similares.

Otros componentes para formulaciones tópicas

Los siguientes componentes son especialmente útiles para las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento.

Humectantes, hidratantes y acondicionadores de la piel

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento pueden comprender opcionalmente uno o más humectantes/hidratantes/acondicionadores de la piel. Se puede emplear una variedad de estos materiales y cada uno puede estar presente a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, alternativamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% y aun alternativamente de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%. Estos materiales incluyen urea; guanidina; ácido glicólico y sales de glicolato (*por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario*); ácido láctico y sales de lactato (*por ejemplo, amonio y alquil amonio cuaternario*); aloe vera en cualquiera de sus diversas formas (*por ejemplo, gel de aloe vera*); polihidroxi alcoholes tales como sorbitol, glicerol, hexanetriol, propilenglicol, hexilenglicol y similares; polietilenglicol; azúcares y almidones; derivados del azúcar y del almidón (*por ejemplo, glucosa alcoxilada*); ácido hialurónico; lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, los humectantes/humectantes/acondicionadores de la piel útiles en el presente documento son los dioles y trioles C₃-C₆, y también el gel de aloe vera. Especialmente preferido es el triol, glicerol (también conocido como "glicerina" o "glicerina"), y también el gel de aloe vera.

Tensioactivos

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento pueden comprender opcionalmente uno o más tensioactivos. Los tensioactivos pueden estar presentes a un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, alternativamente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, y aun alternativamente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2,5%. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los tensioactivos no iónicos, tales como éteres de polialquilenglicol de alcoholes grasos, y tensioactivos aniónicos, tales como tauratos y alquilsulfatos. Ejemplos no limitativos de estos tensioactivos son isoceteth-20, metil cocoil taurato sódico, metil oleoil taurato sódico, hexadecil éter de polietilenglicol, lanolato PEG-20, lanolato PEG-50, estearato de

propilenglicol PEG-25, Laureth-4, Laureth-23, Ceteth-10, Ceteth-20, Steareth-10, Steareth-20, Esteareth-21, Esteareth-100, Oleth-10, Oleth-20, Esteareth PEG-8, Esteareth PEG-40, Esteareth PEG-50, Esteareth PEG-100, Polisorbato, Polisorbato 20, Polisorbato 21, Polisorbato 40, Polisorbato 60, Polisorbato 61, Polisorbato 65, Polisorbato 80, Polisorbato 81 y Polisorbato 85, y lauril sulfato sódico. Véase, *por ejemplo* la Pat. de EE. UU. No. 4,800,197, a Kowcz et al., emitida el 24 de enero de 1989 que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Ejemplos de una amplia variedad de tensioactivos adicionales útiles en este caso se describen en McCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, Edición de Norte América (1986), publicado por Allured Publishing Corporation que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Emolientes

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento pueden comprender opcionalmente uno o más emolientes. Algunos ejemplos de emolientes adecuados son, pero no se limitan a, los aceites de silicona volátiles y no volátiles, los hidrocarburos muy ramificados y los ésteres no polares de ácidos carboxílicos y alcoholes, y mezclas de los mismos. Los emolientes útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento se describen con más detalle en la Pat de EE. UU. No. 4,919,934, a Deckner et al., emitido el 24 de abril de 1990 que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los emolientes útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento pueden comprender típicamente en total de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, y más preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de las formulaciones tópicas.

Protectores solares

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento también pueden comprender opcionalmente al menos un agente de protección solar. Una amplia variedad de uno o más agentes de protección solar son adecuados para su uso en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento y se describen en la Pat de EE. UU. No. 5,087,445, de Haffey et al., emitida el 11 de febrero de 1992; Pat. No. 5,073,372, de Turner et al., emitida el 17 de diciembre de 1991; la Pat. de EE. UU. No. 5,073,371, de Turner et al. emitida el 17 de diciembre de 1991 y Segarin, et al., en el Capítulo VIII, páginas 189 y siguientes, de Cosmetics Science and Technology.

Los filtros solares ejemplares que son útiles en las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento incluyen los seleccionados del grupo que consiste en p-metoxicinamato de 2-etilhexilo (también conocido como "metoxicinamato de octilo"), octocrileno, salicilato de octilo, oxibenzona y mezclas de los mismos.

Otros filtros solares útiles son los bloqueadores solares físicos sólidos tal como el dióxido de titanio (dióxido de titanio micronizado, 0,03 micrometros), óxido de zinc, sílice, óxido de hierro y similares. Sin estar limitados por la teoría, se cree que estos materiales inorgánicos proporcionan un beneficio de protección solar a través de la reflexión, dispersión y absorción de la radiación UV, visible e infrarroja dañina.

Otros protectores solares útiles son los descritos en la Pat. de EE. UU. No. 4,937,370, de Sabatelli, emitida el 26 de junio de 1990 y la Pat. de EE. UU. No. 4,999,186, de Sabatelli et al., emitida el 12 de marzo de 1991. Los agentes de protección solar divulgados aquí tienen, en una única molécula, dos fracciones cromóforas distintas que exhiben diferentes espectros de absorción de la radiación ultravioleta. Una de las fracciones cromóforas absorbe predominantemente en el intervalo de radiación UVB y la otra absorbe fuertemente en el intervalo de radiación UVA. Estos agentes de protección solar proporcionan una mayor eficacia, una absorción UV más amplia, una menor penetración en la piel y una eficacia más duradera en relación con los protectores solares convencionales.

Generalmente, los filtros solares pueden comprender de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 % de las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento. Las cantidades exactas variarán en función del protector solar elegido y del Factor de Protección Solar (FPS) deseado. El FPS es una medida comúnmente utilizada de la fotoprotección de un protector solar frente al eritema. Véase Federal Register, Vol. 43, No. 166, pp. 38206-38269, 25 de agosto de 1978.

Procedimientos de administración para formulaciones tópicas

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento también pueden administrarse desde una variedad de dispositivos de administración. Los siguientes son dos ejemplos no limitativos.

Almohadillas limpiadoras medicadas

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento pueden incorporarse a una almohadilla limpiadora medicada. Preferentemente, estas almohadillas comprenden de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de una o más capas de material de tela no tejida y de aproximadamente 20% a aproximadamente 75% en peso (sobre la base de sólidos secos) de una resina polimérica soluble en agua. Estas almohadillas se describen detalladamente en la Pat de EE. UU. No. 4,891,228, de Thaman et al., emitida el 2 de enero de 1990 y la Pat de EE. UU. No. 4,891,227, de Thaman et al., emitida el 2 de enero de 1990.

Dispositivos dispensadores

Las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento también pueden incorporarse y administrarse desde un dispositivo dispensador flexible o de punta blanda. Estos dispositivos son útiles para el suministro controlado de las composiciones a la superficie de la piel y tienen la ventaja de que el usuario nunca tiene que manipular directamente la composición de tratamiento. Ejemplos no limitativos de estos dispositivos comprenden un contenedor de fluido que incluye una boca, un aplicador, medios para sostener el aplicador en la boca del contenedor, y una válvula normalmente cerrada que responde a la presión para permitir el flujo de fluido desde el contenedor al aplicador tras la aplicación de presión a la válvula. La válvula puede incluir un diafragma formado a partir de un material elásticamente impermeable a los fluidos con una pluralidad de hendiduras arqueadas que no se intersecan, donde cada hendidura tiene una base que se interseca con al menos otra hendidura, y donde cada hendidura está fuera de relación de intersección con su propia base, y en donde existe un medio para disponer la válvula en el recipiente interior del aplicador. Ejemplos de estos dispositivos aplicadores se describen en la Pat. de EE. UU. No. 4,693,623, de Schwartzman, emitida el 15 de septiembre de 1987; la Pat. de EE. UU. No. 4,620,648, de Schwartzman, emitida el 15 de septiembre de 1987; la Pat. de EE. UU. No. 3,669,323, de Harker et al., emitida el 13 de junio de 1972; la Pat. de EE. UU. No. 3,418,055, de Schwartzman, emitida el 24 de diciembre de 1968 y la Pat. de EE. UU. No. 3,410,645, de Schwartzman, emitida el 12 de noviembre de 1968. Ejemplos de aplicadores útiles en el presente documento están disponibles comercialmente en Dab-O-Matic, Mount Vernon, N.Y.

4. Realizaciones

En un aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid, o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un potenciador de la penetración.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de radezolid, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,2% a 5% en peso del radezolid, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,3% a 3% en peso del radezolid, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,5% a 2% en peso del radezolid, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso de potenciador de la penetración. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 7,5 % a aproximadamente 15 % en peso de potenciador de la penetración. En ciertas realizaciones, el potenciador de la penetración se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, hexilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, etanol, isopropanol, ácido oleico, laurocapram, d-limoneno, acetato de etilo y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el potenciador de penetración es propilenglicol.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un agente de tampón; un conservante; un estabilizador de la emulsión; un agente humectante; un potenciador de la cosmesis; un modificador del pH; un tensioactivo no iónico; y agua.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un agente de tampón; un conservante; un agente humectante; un espesante; un modificador del pH; y agua.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un agente de tampón; un conservante; un emulsionante; un agente humectante; un modificador del pH; un espesante; una sal; y agua.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende radezolid o una sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; un potenciador de la penetración; un estabilizador de la emulsión; un agente humectante; un potenciador de la cosmesis; un conservante; un agente de tampón; un modificador del pH; y agua.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende además un agente humectante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % en peso de agente humectante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % en peso de agente humectante. En ciertas realizaciones, el agente hidratante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, urea, ácido láctico, ácido glicólico, ácido hialurónico, ácido carboxílico de pirrolidona y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente humectante es glicerina.

En ciertas realizaciones, la formulación no contiene conservantes.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende además un conservante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso de conservante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso de conservante. En ciertas realizaciones, el conservante se selecciona del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, ácido benzoico, benzoato sódico, sorbato potásico y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el conservante es metilparabeno. En determinadas realizaciones, el conservante es propilparabeno. En ciertas realizaciones, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende además un modificador de pH. En ciertas realizaciones, el modificador de pH se selecciona del grupo que consiste en HCl, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido bórico, ácido cítrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido oxálico, HBr, HI, HClO, HClO₂, HClO₃, HClO₄, H₂S, HNO₂, H₂SO₃, H₃PO₃, H₂CO₃, H₂SiO₃, NaOH, KOH, ammonia, LiOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Na₃PO₄, KH₂PO₄, K₂HPO₄, K₃PO₄, meglumina, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Zn(OH)₂, Al(OH)₃, piridoxina, trietanolamina, hidróxido de amonio, citosina, dietilamina, meglumina, ornitina, glicina, lisina, arginina, valina, prolina, ácido aspártico, alanina, asparagina, isoleucina, leucina, metionina, treonina, hidróxido de colina, procaína, dietiletanolamina, glucosamina, guanina, nicotinamida, piperazina, guanidina, olamina, piperidina, trietilamina, trometamina, benzatina, benzatina y adenina. En ciertas realizaciones, el modificador de pH es NaOH.

En ciertas realizaciones, el modificador de pH es HCl.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende además un agente de tampón. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de agente de tampón. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de agente de tampón. En ciertas realizaciones, el agente de tampón se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido bórico, trolamina, amoniaco, Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente de tampón es trolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, el agente de tampón es ácido cítrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende además un espesante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso de espesante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % en peso de espesante. En ciertas realizaciones, el espesante se selecciona del grupo que consiste en un derivado de celulosa, polímero no celulósico no iónico y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el espesante es un derivado de la celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas realizaciones, el derivado de celulosa es hidroxietilcelulosa. En ciertas realizaciones, la hidroxietilcelulosa es Natrosol HXX. En ciertas realizaciones, el espesante es un polímero no iónico no celulósico seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (povidona) y polivinilalcohol.

[0122] En ciertas realizaciones, la formulación comprende además un emulsionante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso de emulsionante. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 % en peso de emulsionante. En ciertas realizaciones, el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en polisorbato, poloxámeros, ésteres de ácidos grasos, éteres de ácidos grasos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones,

- el emulsionante es un polisorbato seleccionado del grupo que consiste en Tween, Polisorbato, Polisorbato 20, Polisorbato 21, Polisorbato 40, Polisorbato 60, Polisorbato 61, Polisorbato 65, Polisorbato 80, Polisorbato 81, Polisorbato 85, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el emulsionante es polisorbato 80. En determinadas realizaciones, el emulsionante es un poloxámero. En ciertas realizaciones, el emulsionante es un éster de ácido graso.
- 5 En ciertas realizaciones, el éster de ácido graso es Myrj. En ciertas realizaciones, el emulsionante es un éter de ácido graso. En ciertas realizaciones, el éter de ácido graso es Brij.
- En ciertas realizaciones, la formulación comprende además una sal. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10,0 % en peso de sal. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,0 % en peso de sal. En ciertas realizaciones, la sal se selecciona del grupo que consiste en NaCl, CaCl₂, KCl, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal es NaCl.
- 10 En ciertas realizaciones, la formulación comprende además un potenciador de la cosmesis. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 7,5 % en peso de potenciador cosmético. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 7,5 % en peso de potenciador cosmético. En ciertas realizaciones, el potenciador de la cosmesis es con base en silicona. En ciertas realizaciones, el potenciador de la cosmesis con base en silicona se selecciona del grupo que consiste en ciclometicona, dimeticona y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el potenciador de la cosmesis con base en silicona es ciclometicona. En ciertas realizaciones, en las que el potenciador de la cosmesis con base en silicona es dimeticona. En ciertas realizaciones, el potenciador de la cosmesis con base en silicona es una mezcla de ciclometicona y dimeticona.
- 15 En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende además un estabilizador de emulsión. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % en peso de estabilizador de emulsión. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % en peso de estabilizador de emulsión. En ciertas realizaciones, el estabilizador de la emulsión se selecciona del grupo que consiste en alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, estearato de propilenglicol, polioxil 20 éter cetostearílico, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el estabilizador de la emulsión es alcohol cetostearílico. En ciertas realizaciones, el estabilizador de la emulsión es polioxil 20 éter cetostearílico. En ciertas realizaciones, el estabilizador de la emulsión es una mezcla de alcohol cetostearílico y polioxil 20 éter cetostearílico.
- 20 En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende además un tensioactivo no iónico. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 % en peso de tensioactivo no iónico. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 % en peso de tensioactivo no iónico. En ciertas realizaciones, el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en un éter hexadecil de polietilenglicol, lanolato de PEG-20, lanolato de PEG-50, estearato de propilenglicol de PEG-25, Laureth-4, Laureth-23, Ceteth-10, Ceteth-20, Steareth-10, Steareth-20, Steareth-21, Steareth-100, Oleth-10, Oleth-20, PEG-8 estearato, PEG-40 estearato, PEG-50 estearato, PEG-100 estearato, Polisorbato, Polisorbato 20, Polisorbato 21, Polisorbato 40, Polisorbato 60, Polisorbato 61, Polisorbato 65, Polisorbato 80, Polisorbato 81 y Polisorbato 85, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el tensioactivo no iónico es un éter hexadecil de polietilenglicol. En ciertas realizaciones, el polietilenglicol hexadecil éter es Cetomacrogol 1000.
- 25 En ciertas realizaciones, la formulación tópica tiene un pH de aproximadamente 7,5 a 8,0 aproximadamente. En ciertas realizaciones, la formulación tópica tiene un pH de aproximadamente 7,5. En ciertas realizaciones, la formulación tópica tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5. En ciertas realizaciones, la formulación tópica tiene un pH de aproximadamente 4.
- 30 En ciertas realizaciones, el radezolid está en forma de suspensión.
- 35 En ciertas realizaciones, el radezolid está en forma de una solución.
- 40 En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en acetato, ascorbato, benzoato, citrato, esilato, etanodisulfonato, fumarato, hidrocloreto, lactato, maleato, mesilato, fosfato, piroglutamato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de acetato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de ascorbato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de benzoato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de citrato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de esilato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de etanodisulfonato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de fumarato
- 45 En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de fumarato
- 50 En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de fumarato
- 55 En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de fumarato
- 60 En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de fumarato

de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de lactato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de maleato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de fosfato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de piroglutamato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de salicilato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de succinato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de sulfato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de tartrato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de tosilato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de mesilato de radezolid. En ciertas realizaciones, el radezolid es una sal de clorhidrato de radezolid.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de monohidrato de ácido cítrico, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 % en peso de alcohol cetosteárilico, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 % en peso de cetomacrogol 1000, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de cicloticona, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de dimeticona, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 3,5 a pH 4,5, y q.s. agua purificada al 100 %.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de ácido cítrico monohidratado, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 7,5 a aproximadamente 15 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 % en peso de alcohol cetosteárilico, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 % en peso de alcohol cetosteárilico, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de cetomacrogol 1000, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % en peso de cicloticona, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % en peso de dimeticona, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 4, y q.s. agua purificada al 100%.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 1,22 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,11 % en peso de ácido cítrico monohidratado, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 10,0 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 2,0 % en peso de glicerina, aproximadamente 4,0 % en peso de alcohol cetosteárilico, aproximadamente 1,0 % en peso de cetomacrogol 1000, aproximadamente 2,0 % en peso de cicloticona, aproximadamente 1,0 % en peso de dimeticona, q.s. NaOH 1.0 N a aproximadamente pH 4, y q.s. agua purificada al 100%.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de monohidrato de ácido cítrico, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 % en peso de Natrosol HXX, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 3,5 a pH 4,5, y q.s. agua purificada al 100 %.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de ácido cítrico monohidratado, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 7,5 a aproximadamente 15 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de Natrosol HXX, q.s. NaOH 1.0 N a aproximadamente pH 4, y q.s. agua purificada al 100%.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 1,22 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 0,22 % en peso de ácido cítrico monohidrato, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 10,0 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 2,0 % en peso de glicerina, aproximadamente 1,75 % de Natrosol HXX, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 4, y q.s. agua purificada al 100%.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 1,22 % en peso de sal de mesilato de

radezolid, aproximadamente 0,11 % en peso de ácido cítrico monohidratado, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 10,0 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 2,0 % en peso de glicerina, aproximadamente 1,75% de Natrosol HXX, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 4, y q.s. agua purificada al 100%.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de clorhidrato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de trolamina, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 % en peso de polisorbato 80, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de NaCl, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 % en peso de Natrosol HXX, q.s. HCl 1,0 N a aproximadamente pH 7,5 a aproximadamente pH 8,0, y q.s. agua purificada al 100 %.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso de sal de clorhidrato de radezolid, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de trolamina, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 7,5 a aproximadamente 15 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% en peso de polisorbato 80, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % en peso de NaCl, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de Natrosol HXX, q.s. NaOH 1,0 N a aproximadamente pH 7,5, y q.s. agua purificada al 100%.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 1,08 % en peso de sal de clorhidrato de radezolid, aproximadamente 0,45 % en peso de trolamina, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 10,0 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 2,0 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,01 % en peso de polisorbato 80, aproximadamente 0,5 % en peso de NaCl, aproximadamente 1,75 % en peso de Natrosol HXX, q.s. HCl 1,0 N a aproximadamente pH 7,5, q.s. agua purificada al 100 %.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 1,08 % en peso de sal de clorhidrato de radezolid, aproximadamente 0,45 % en peso de trolamina, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 10,0 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 2,0 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,01 % en peso de polisorbato 80, aproximadamente 1,0 % en peso de NaCl, aproximadamente 1,25 % en peso de Natrosol HXX, q.s. HCl 1,0 N a aproximadamente pH 7,5, q.s. agua purificada al 100 %.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 1,08 % en peso de sal de clorhidrato de radezolid, aproximadamente 0,45 % en peso de trolamina, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, aproximadamente 10,0 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 2,0 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,01 % en peso de polisorbato 80, aproximadamente 1,0 % en peso de NaCl, aproximadamente 1,75 % en peso de Natrosol HXX, q.s. HCl 1,0 N a aproximadamente pH 7,5, q.s. agua purificada al 100 %.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 % en peso de alcohol cetosteárilico, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 % en peso de polioxil 20 cetosteáril éter, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 % en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso de propilparabeno, q.s. NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 7,5 a aproximadamente 15 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 % en peso de alcohol cetosteárilico, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 % en peso de polioxil 20 cetosteáril éter, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,01 a aproximadamente

1 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 % en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % en peso de propilparabeno, q.s. NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

5 En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 0,61 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 10 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 4 % en peso de alcohol cetosteárico, aproximadamente 2 % en peso de glicerina, aproximadamente 2 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 1 % en peso de polioxil 20 cetosteárico éter, aproximadamente 1 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,10 % en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, q.s. NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

15 En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 0,91 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 10 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 4 % en peso de alcohol cetosteárico, aproximadamente 2 % en peso de glicerina, aproximadamente 2 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 1 % en peso de polioxil 20 cetosteárico éter, aproximadamente 1 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno aproximadamente 0,10 % en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, q.s. NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

20 En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 1,22 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 10 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 4 % en peso de alcohol cetosteárico, aproximadamente 2 % en peso de glicerina, aproximadamente 2 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 1 % en peso de polioxil 20 cetosteárico éter, aproximadamente 1 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,10 % en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, q.s. NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

25 En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende aproximadamente 2,20 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 10 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 4 % en peso de alcohol cetosteárico, aproximadamente 2 % en peso de glicerina, aproximadamente 2 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 1 % en peso de polioxil 20 cetosteárico éter, aproximadamente 1 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,15 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,10 % en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,05 % en peso de propilparabeno, q.s. NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica está en forma de gel.

35 En ciertas realizaciones, la formulación tópica está en forma de crema.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica está en forma de loción.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)) en un paciente. En determinadas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)) en un paciente que utilice las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento. En determinadas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento cuando se usan para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)) en un paciente. En determinadas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus*.

En ciertas realizaciones, el uso o la formulación divulgada en el presente documento es para tratar una infección cutánea causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus* en un paciente.

En ciertas realizaciones, el uso o la formulación divulgada en el presente documento es para prevenir una infección cutánea causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* o *Staphylococcus aureus* en un paciente.

En ciertas realizaciones, el uso, o la formulación divulgada en el presente documento es para reducir el riesgo de una infección cutánea causada o mediada por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* en un paciente.

En ciertas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Propionibacterium acnes*. En ciertas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Gardnerella vaginalis*. En ciertas realizaciones, la infección cutánea está causada o mediada por *Staphylococcus aureus*.

En ciertas realizaciones, la infección cutánea se selecciona entre acné vulgar, rosácea, impétigo, otitis externa, conjuntivitis bacteriana y vaginosis bacteriana. En ciertas realizaciones, la infección cutánea es acné vulgar. En algunos casos, la infección cutánea es una vaginosis bacteriana.

En ciertas realizaciones, el paciente es un mamífero o un mamífero doméstico. En ciertas realizaciones, el paciente es un ser humano.

En ciertas realizaciones, la formulación tópica se administra una vez al día. En ciertas realizaciones, la formulación tópica se administra dos veces al día.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos describen y demuestran realizaciones dentro del alcance de las presentes reivindicaciones. Los ejemplos se dan únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones de la presente invención, ya que son posibles muchas variaciones de la misma sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Los ingredientes se identifican por su nombre químico o CTFA.

EJEMPLO 1: Actividad antimicrobiana de Radezolid y agentes de comparación

La actividad antimicrobiana *in vitro* del radezolid (compuesto 4267) y los agentes antimicrobianos de comparación se evaluaron contra varios tipos diferentes de bacterias. Los aislados bacterianos se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA.

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron mediante el procedimiento de referencia de dilución en agar (radezolid, linezolid y clindamicina) y el procedimiento de microdilución en caldo (todos los agentes) según lo descrito por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Para el procedimiento de dilución en agar, se preparó agar Brucella (BBL, 211086) siguiendo las instrucciones del fabricante y se enfrió a 48-50 °C en un baño de agua. Una vez enfriado el agar, se complementó con 10 ml de solución de hemina + vitamina K1 (Remel, R450951), 1 ml de solución de trabajo de vitamina K1 de 1 mg/ml (Sigma, V3501) y 50 ml de sangre de oveja laqueada (Remel, R54004). Los medios se dispensaron en tubos de centrifuga de 50 ml y se mantuvieron a 48-50 °C. Los agentes antimicrobianos se reconstituyeron y prepararon a 200X las concentraciones deseadas para intervalos de 0,03-8 µg/ml (radezolid y linezolid) y 0,06-16 µg/ml (clindamicina). Los agentes antimicrobianos diluidos se añadieron a los medios dispensados, se mezclaron suavemente y se vertieron en placas de Petri estériles. Una vez endurecidas, las placas se guardaron en frascos anaeróbicos a temperatura ambiente y se utilizaron al día siguiente.

Para el ensayo de microdilución en caldo se preparó una bandeja maestra de 96 pocillos a 100X la concentración más alta deseada añadiendo el compuesto a un pocillo apropiado de la primera columna y diluyendo en serie a través de la 10ª columna. Se añadió DMSO o agua a las columnas 11 y 12 para los controles de crecimiento y esterilidad. Se hizo una dilución 1:10 en una bandeja de 96 pocillos que contenía caldo Brucella (BBL, 211088) suplementado con hemina + vitamina K1, y 5 % de sangre de caballo lisada (1HB) (Remel, R54092). Se dispensaron placas derivadas con 10 µl de cada pocillo de la bandeja 10X.

Las bacterias anaerobias aisladas se extrajeron de las reservas congeladas y se colocaron en caldo de tioglicolato con hemina y vitamina K1 y sin indicador (THIO) (Anaerobe Systems, AS-805). Los aislados de *G. vaginalis* se reconstituyeron a partir de los viales ATCC utilizando caldo Brucella (BRU-Broth) (Anaerobe Systems, AS-105) y se depositaron en placas de agar sangre Brucella (BRU) (Anaerobe Systems, AS-141) y placas de agar chocolate (CA) (BD BBL, 221169). THIO y BRU se incubaron durante 48 horas en un frasco anaeróbico a 35 °C; las placas CA se incubaron a 35 °C durante 48 horas en un 5% de CO₂. El aislado de *S. aureus* se extrajo de una cepa congelada, se sembró en TSA con un 5% de sangre de oveja (BA) (BD BBL, 221261) y se incubó durante la noche a 35 °C en aire ambiente. El día anterior a la prueba, los anaerobios y *G. vaginalis* se subcultivaron en BRU y THIO frescos y *S. aureus* se subcultivó en BA; todos se incubaron según lo requerido.

El día de la prueba, se preparó un equivalente de 0,5 McFarland de cada aislado en caldo Brucella con hemina + vitamina K1. Para el procedimiento de dilución en agar, se inocularon manchas de 2 µl en cada placa de agar que contenía antibiótico en orden ascendente de concentración, así como en las placas BRU y CA antes y después de cada serie de compuestos como control de crecimiento (inicio) y para evaluar cualquier arrastre del fármaco (final). Las placas de BRU y las que contenían compuesto se incubaron a 35 °C en un medio anaeróbico durante 24 horas, se leyeron y se volvieron a incubar durante otras 24 horas, seguidas de una lectura final. Las placas CA se incubaron a 35 °C en un 5% de CO₂ durante 48 horas como control negativo (téngase en cuenta que algunos anaerobios son aerotolerantes y pueden crecer en CO₂). Tras la incubación, las MIC se determinaron como la concentración más baja que mostraba una marcada reducción del crecimiento o ningún crecimiento en comparación con la placa de control de crecimiento.

Para el procedimiento de microdilución en caldo, se colocaron 0,5 ml del equivalente a 0,5 McFarland en 4,5 ml de caldo Brucella con hemina, vitamina K1 y 5% de 1HB. Esta suspensión intermedia se diluyó de nuevo (1,1 ml en 8,9 ml) en caldo Brucella con hemina, vitamina K1 y 5% de 1HB para obtener una concentración final de aproximadamente 10⁵ UFC/pocillo. Las bandejas se incubaron a 35 °C en un entorno anaeróbico durante 24 horas, se leyeron y se volvieron a incubar durante otras 24 horas, seguidas de una lectura final. Para confirmar el inóculo, se diluyó una muestra de un pocillo de control de crecimiento y se extendió sobre BRU y CA. Las placas se incubaron durante 48 horas a 35 °C en un medio anaeróbico (BRU) o con 5% de CO₂ (CA); se contaron las colonias y se determinó el inóculo. Tras la incubación, el punto final de la MIC se determinó como la concentración más baja que mostraba un crecimiento nulo o significativamente reducido. Si el crecimiento era escaso, no se determinaba el criterio de valoración MIC.

Las MIC por microdilución en agar y caldo para radezolid, linezolid y clindamicina frente a los diez aislados se muestran a continuación en la Tabla 1, y las MIC por microdilución en caldo para el resto de los comparadores se muestran en la Tabla 2. El procedimiento de dilución en agar "de referencia" es el recomendado por el CLSI para las pruebas de susceptibilidad anaerobia. Debido a las limitaciones de espacio, sólo se probaron tres compuestos con este procedimiento: radezolid, linezolid y clindamicina, y todos los aislados crecieron bien.

El procedimiento de microdilución en caldo está recomendado por CLSI sólo para los aislados del grupo *B. fragilis*, pero todos los aislados fueron probados por este procedimiento. De los tres aislados de *P. acnes*, dos no crecieron en caldo y un tercer aislado creció poco. Los demás aislados crecieron bien en caldo.

Al comparar las MIC por dilución en caldo y agar cuando se obtuvieron valores para ambos procedimientos, las MIC fueron en su mayoría idénticas o dentro de 2 veces para cada agente antimicrobiano. Sólo *F. magna* tenía MIC que diferían en 4 veces, para radezolid.

Tabla 1. Las MIC por dilución en agar y microdilución en caldo para radezolid, linezolid y clindamicina

Organismo	No. ATCC	Radezolid		Linezolid		Clindamicina	
		Agar	Caldo	Agar	Caldo	Agar	Caldo
<i>B. fragilis</i>	25285	4	2	4	2	2	1
<i>B. thetaiotaomicron</i>	29741	>8	8	4	4	8	8
<i>F. magna</i>	15794	0,5	0,125	2	1	1	0,5
<i>P. acnes</i>	11828	0,125	Sin crecimiento	0,5	Sin crecimiento	0,125	Sin crecimiento

Organismo	No. ATCC	Radezolid		Linezolid		Clindamicina	
		Agar	Caldo	Agar	Caldo	Agar	Caldo
<i>P. acnes</i>	29399	0,125	Escaso crecimiento	0,5	Escaso crecimiento	≤0,06	Escaso crecimiento
<i>P. acnes</i>	11827	0,125	Sin crecimiento	0,5	Sin crecimiento	≤0,06	Sin crecimiento
<i>P. granulosum</i>	25746	0,25	0,125	2	1	1	1
<i>G. vaginalis</i>	14018	0,06	0,125	0,5	0,5	0,25	0,125
<i>G. vaginalis</i>	49145	0,06	0,06	0,5	0,5	0,125	≤0,06
<i>S. aureus</i>	29213	1	2	2	4	0,25	0,25

Las MIC por dilución en agar para el radezolid fueron más potentes que las del linezolid en 4 veces para *P. acnes* y *F. magna*, y en 8 veces para *P. granulosum* y *G. vaginalis*. Radezolid y linezolid demostraron una actividad similar frente a *S. aureus*. Las MIC de clindamicina y radezolid se situaron entre 2 y 4 veces entre sí para la mayoría de los aislados.

Tabla 2. Las MIC por microdilución en caldo para Radezolid y agentes de comparación

Organismo	No. ATCC	RDZ	ERY	MET	TET	DOX
<i>B. fragilis</i>	25285	2	16	0,5	0,25	≤0,06
<i>B. thetaiotaomicron</i>	29741	8	16	4	8	2
<i>F. magna</i>	15794	0,125	4	0,125	0,25	0,125
<i>P. acnes</i>	11828	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
<i>P. acnes</i>	29399	Escaso crecimiento	Escaso crecimiento	Escaso crecimiento	Escaso crecimiento	Escaso crecimiento
<i>P. acnes</i>	11827	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
<i>P. granulosum</i>	25746	0,125	16	1	0,25	0,25
<i>G. vaginalis</i>	14018	0,125	≤0,06	8	0,5	0,5
<i>G. vaginalis</i>	49145	0,06	≤0,06	4	>32	32
<i>S. aureus</i>	29213	2	1	>32	1	0,5
Abreviaturas: RDZ, radezolid; ERY, eritromicina; MET, metronidazol; TET, tetraciclina; DOX, doxiciclina						

En la prueba de microdilución en caldo, el radezolid fue 8 veces más activo que el linezolid contra *P. granulosum* y *G. vaginalis* 49145. El radezolid también fue más activo que la clindamicina, la eritromicina y el metronidazol frente a *P. granulosum*, y más activo que el metronidazol, la tetraciclina y la doxiciclina frente a *G. vaginalis*.

Las oxazolidinonas y la clindamicina demostraron una potencia similar contra *B. fragilis*. Las MIC de la mayoría de los agentes estaban dentro de 2 veces de las MIC de radezolid contra *B. thetaiotaomicron*; la doxiciclina era 4 veces más potente.

Contra *F. magna*, el radezolid fue más activo que el linezolid, la clindamicina y la eritromicina; los otros agentes fueron similares en actividad al radezolid. Las MIC de metronidazol fueron significativamente superiores a las de radezolid frente a *S. aureus*; las MIC de doxiciclina y clindamicina fueron 4 y 8 veces inferiores, respectivamente. Las MIC de los restantes compuestos de comparación se situaron en un intervalo de 2 veces la de radezolid para *S. aureus*.

En este estudio, el radezolid demostró una actividad antimicrobiana robusta contra la mayoría de los aislados

probados, con las MIC por dilución en agar de 0,06-1 µg/ml para todos los organismos. Radezolid demostró una mayor actividad en comparación con las demás oxazolidinonas frente a varios de los aislados.

La Tabla 3 muestra las MIC para radezolid y agentes comparadores contra fenotipos de resistencia basados en ribosomas. Como se muestra en la Tabla 3, el radezolid mostró resultados similares o superiores al linezolid y la azitromicina en todos los fenotipos probados.

Tabla 3. Concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) (µg/ml) de Radezolid y agentes de comparación frente a fenotipos de resistencia basados en ribosomas

Cepa bacteriana	Fenotipo de resistencia	Linezolid	Azitromicina	Radezolid
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	QC	4	8	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212-P5	Lin-R (G2576U)	32	8	1
<i>Enterococcus faecalis</i> 1069	VanB	4	128	0,25
<i>Enterococcus faecium</i> A6349	VanA+Lin-R (G2576U)	16	128	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	QC	4	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i> A7820	Lin-R (G2576U) +Mac-R (ErmC)	64	128	16
<i>Staphylococcus aureus</i> 01A1095	Mac-R	4	128	1

EJEMPLO 2: Seguridad de Radezolid frente al agente de comparación

La seguridad del radezolid frente al comparador linezolid se probó en estudios a largo plazo con ratas (véanse las FIGs. 1-2). Radezolid mostró una buena seguridad. Como se muestra en la Figura 1, las ratas macho tenían en general pesos corporales más elevados que las hembras, con pesos corporales similares dentro de cada uno de los grupos de dosis. Hubo 100% de supervivencia en todos los grupos de dosis. No se observaron cambios relacionados con el artículo de ensayo en hematología, coagulación, química clínica o análisis de orina. Una eutanasia no programada en el día 75 para los grupos con dosis altas de linezolid mostró una disminución de la masa eritrocitaria y de los recuentos absolutos de reticulocitos y neutrófilos en las ratas dosificadas con 100 mg/kg/día de linezolid. Esto se correlaciona con una disminución de la celularidad de la médula ósea esternal y femoral. La Tabla 4 muestra el margen de seguridad calculado del radezolid con base en estos datos.

Tabla 4. Margen de seguridad calculado de Radezolid

Exposición (AUC 0 - 24): ratas macho a 200 mg/kg el día 29	101,9 µg*hr/mL
Exposición (AUC 0 - 24): humano @ dosis 300 mg	3,33 µg*hr/mL
Margen de seguridad (NOAEL AUC en ratas / AUC eficaz en humanos)	30,8x

EJEMPLO 3: Utilización de radezolid frente al agente de comparación

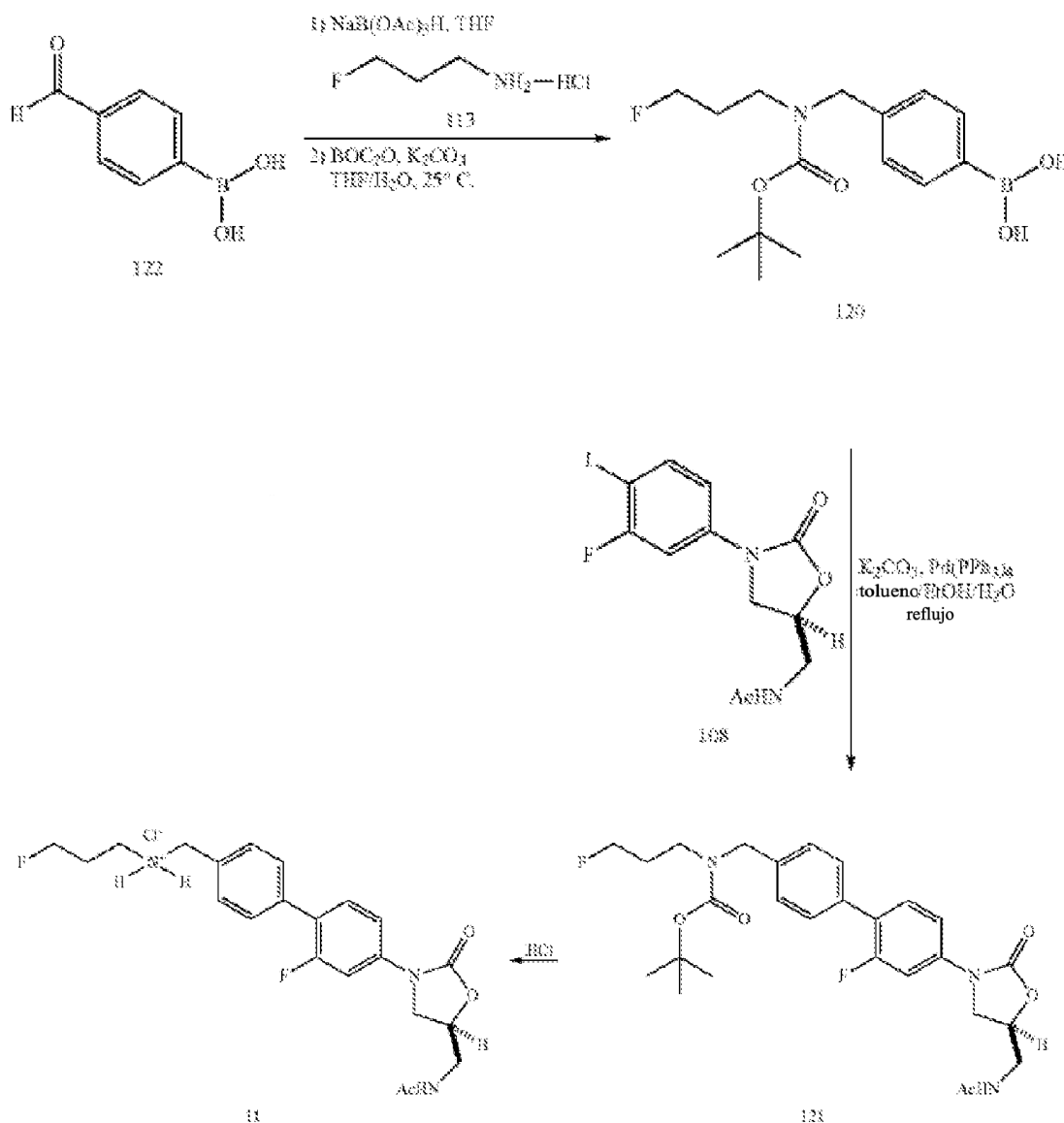
Aproximadamente 60% del radezolid se acumula en el citosol de las células, mientras que aproximadamente 40% se acumula en el lisosoma. El radezolid se acumula en células de mamíferos (por ejemplo, células de defensa, macrófagos, células pulmonares y células no fagocíticas) en una proporción 17 veces mayor que el linezolid. El radezolid mata el *S. aureus* intracelular (incluyendo el resistente al linezolid), la *Listeria monocytogenes* y la *Legionella pneumophila*, organismos que residen en diferentes compartimentos celulares. La acumulación permite una dosificación una vez al día a dosis inferiores a las previstas por los niveles plasmáticos. La acumulación ofrece una ventana de seguridad más amplia para el radezolid en comparación con el linezolid. Véase Lemaire et al. AAC 2010, 54(6): 6549-59.

Los niveles de radezolid permanecen elevados en la bolsa del granuloma incluso cuando disminuyen en el plasma, lo que contribuye a la eficacia en el lugar de la infección (véanse las FIGs. 3-4).

EJEMPLO 4: Síntesis de (5S)-N-(3-{2-fluoro-4'-[(3-fluoro-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida mono sal de clorhidrato (Compuesto 11)

El Esquema 1 a continuación representa la síntesis del ácido aril borónico **120**, que se acopla al yoduro de arilo **108** para producir el compuesto **11**.

5

Esquema 1. Síntesis de Compuesto 11

10

[0183] Una solución de ácido 4-formilfenil borónico **122** (10,0 g, 66,69 mmol) en DMF anhidro (150 ml) se trató con sal de clorhidrato de 3-fluoropropilamina **113** (8,70 g, 76,70 mmol, 1,15 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (28,30 g, 133,39 mmol, 2,0 equiv) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se trató con agua (150 ml), Na_2CO_3 sólido (14,14 g, 133,39 mmol, 2,0 equiv) y BOC_2O (22,05 g, 100,04 mmol, 1,5 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). Las dos capas se separaron

y la capa acuosa se trató con HCl acuoso 2 N (130 ml) a pH 4. Luego, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (160 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo se secó *in vacuo* para obtener el ácido 4-(N-tert-butilcarbonil-3-fluoropropilaminometil) fenil borónico **120** (25,0 g) como aceite amarillo pálido. Este producto se utilizó directamente en la reacción posterior sin más purificación.

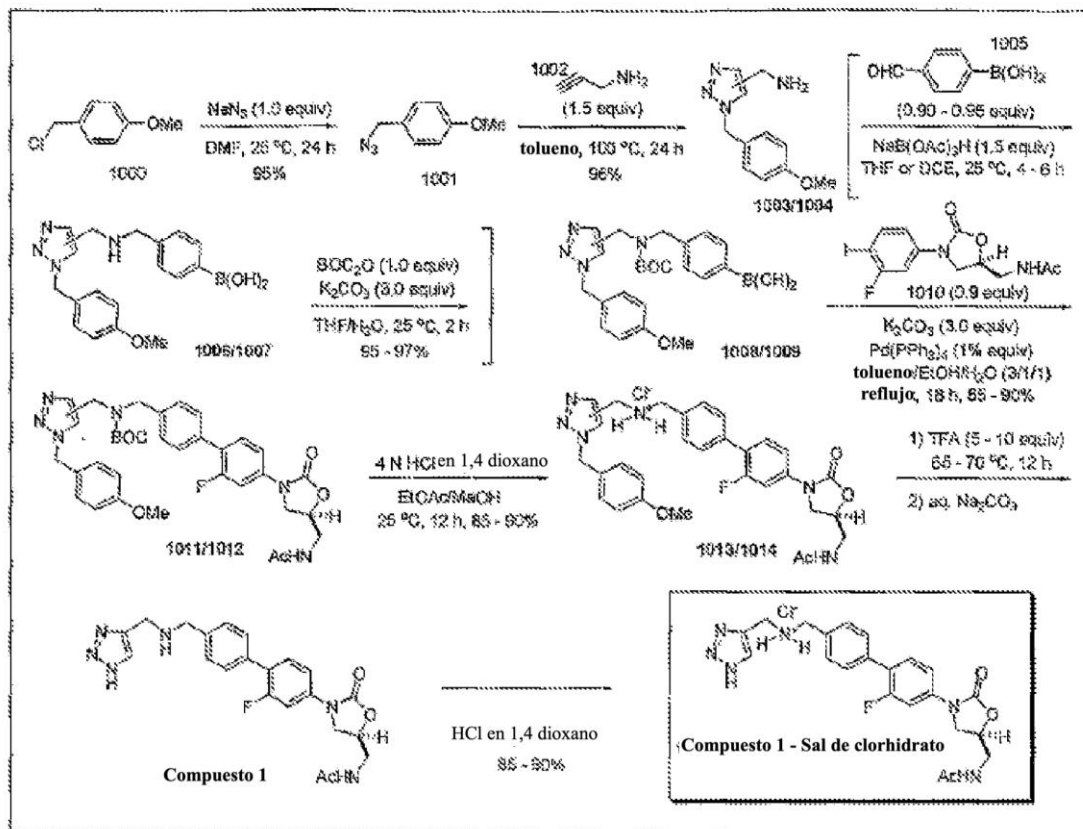
Una suspensión de ácido aril borónico **120** (25,0 g, 64,30 mmol, 1,45 equiv) en una mezcla de tolueno (120 ml), EtOH (40 ml) y agua (40 ml) se trató con (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-iodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida **108** (16,80 g, 44,44 mmol) y K₂CO₃ sólido (18,40 g, 133,4 mmol, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarla con Pd(PPh₃)₄ (2,57 g, 2,23 mmol, 0,05 equiv). La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces bajo una corriente constante de argón antes de calentarla a reflujo durante 8 h. Cuando la TLC y la HPLC/MS mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de verterla en agua (300 ml) y acetato de etilo (EtOAc, 300 ml). Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (60 ml) y NaCl acuoso saturado (2x50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo*. El producto se recristalizó de EtOAc/hexanos y se secó *in vacuo* para obtener el deseado éster tert-butilico del ácido de (5S)-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il-metil}-(3-fluoro-propil)-carbámico **121** (21,2 g, 61,5% de rendimiento en tres pasos) como polvo blanquecino.

La amina **121** protegida con BOC se trató posteriormente con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano para obtener el compuesto **11**. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (s, 3H, COCH₃), 2,11-2,20 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,50 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 6,4, 9,2 Hz), 4,24 (t, 1H, J = 9,1 Hz), 4,27 (s, 2H, ARCH₂), 4,54 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,83 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 5,8 Hz), 7,50 (m, 1H), 5,4 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,83 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,65-7,74 (m, 6H, aromático-H), 8,37 (t, 1H, J = 5,8 Hz, NHCOCH₃), 9,43 (s. br., 2H, RArN⁺H₂). C₂₂H₂₅F₂N₃O₃HCl, LCMS (EI) *m/e* 418 (M⁺+H).

EJEMPLO 5: Síntesis de Radezolid

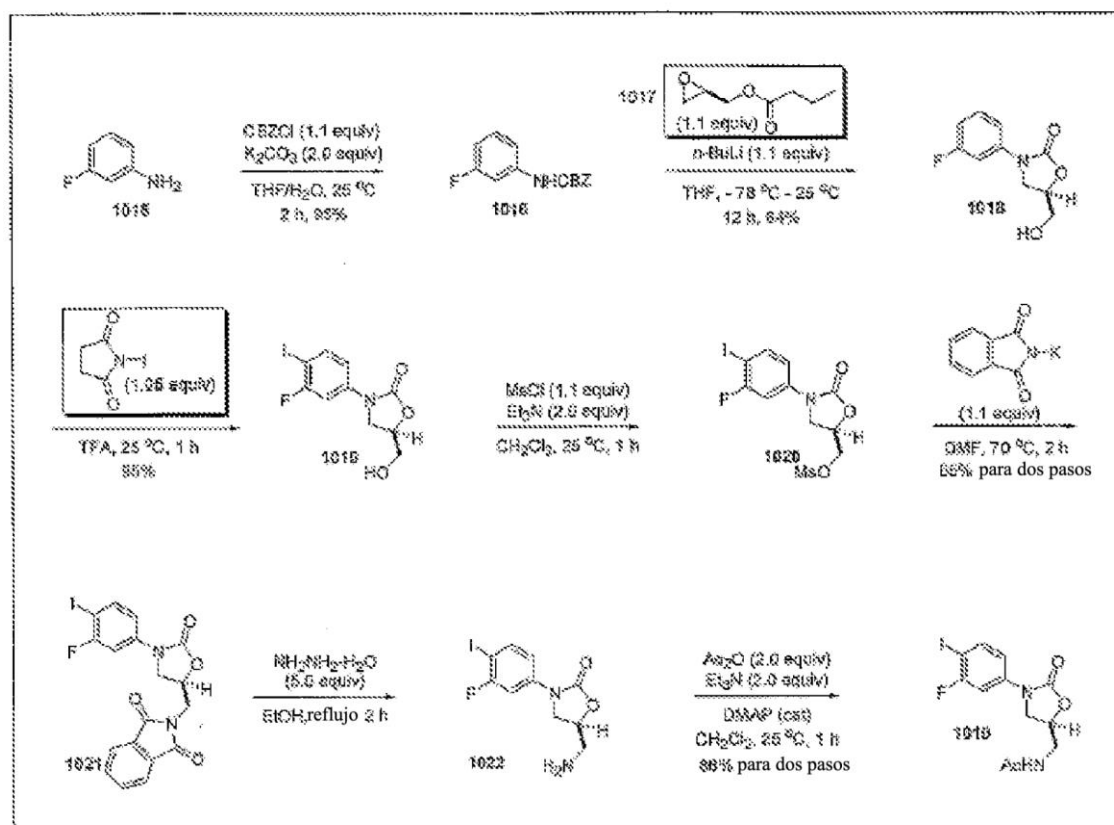
El Radezolid (mostrado como Compuesto 1) y su sal clorhidrato se sintetizan de acuerdo con el Esquema 2 a continuación.

5

Esquema 2. Síntesis de radezolid (Compuesto 1) y su Sal de Clorhidrato

Síntesis del compuesto de oxazolidinona 1010

El compuesto de oxazolidinona **1010** se prepara de acuerdo con el Esquema 3 siguiente.

Esquema 3. Síntesis de Compuesto de Oxazolidinona 1010

- 5 **Éster benzílico del ácido de (3-Fluoro-fenil)- carbámico (1016).** Se trató una disolución de 3-fluorofenilamina (**1015**, que está disponible comercialmente con los nombres 3-fluoroanilina o 1-amino-3-fluorobenceno, 18,7 g, 168,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 150 ml) con carbonato potásico (K_2CO_3 , 46,45 g, 336,6 mmol, 2,0 equiv) y agua (150 ml) antes de añadir gota a gota una disolución de cloroformato de bencilo (CBZCl, 31,58 g, 185,1 mmol, 26,1 ml, 1,1 equiv) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando TLC mostró que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se trató con agua (100 ml) y acetato de etilo (EtOAc, 100 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron *in vacuo*. El residuo se volvió a secar *in vacuo* para obtener el éster benzílico del ácido de (3-fluoro-fenil)-carbámico crudo (2, 39,2 g, 41,23 g teóricos, 95 %) como aceite amarillo pálido, que resultó ser esencialmente puro y se utilizó directamente en las reacciones posteriores sin más purificaciones. Para 1016: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,23 (s, 2H, OCH_2Ph), 6,75 - 6,82 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,2$ Hz), 7,22 - 7,45 (m, 6H); $C_{14}H_{12}FNO_2$, LCMS (EI) m/e 246 ($M^+ + H$).

- 20 **(5R)-3-(3-Fluoro-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (1018).** Una disolución de éster benzílico del ácido (3-fluorofenil)-carbámico (**1016**, 39,2 g, 160,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 300 ml) se enfrió a $-78^\circ C$ en un baño de acetona-hielo seca antes de añadir gota a gota una disolución de *n*-butilitio (*n*-BuLi, disolución 2,5 M en hexanos, 70,4 ml, 176 mmol, 1,1 equiv) a $-78^\circ C$ bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó posteriormente a $-78^\circ C$ durante 1 h antes de añadir gota a gota una solución de (*R*)-(-)-butirato de glicidilo 1017 (25,37 g, 24,6 ml, 176 mmol, 1,1 equiv) en THF anhidro (100 ml) a la mezcla de reacción a $-78^\circ C$ bajo nitrógeno. La mezcla

de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 30 min antes de calentarse gradualmente a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se apagó con agua (200 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir acetato de etilo (EtOAc, 200 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. Los cristales blancos se precipitaron de la solución concentrada cuando se evaporó la mayor parte de los disolventes. El residuo se trató con EtOAc/hexanos al 20 % (100 ml) y la pasta resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con EtOAc/hexanos al 20% (2 x 50 ml) para obtener el crudo, (5*R*)-(3-(3-fluoro-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (**1018**, 24,4 g, 33,76 g teóricos, 72,3%) como cristales blancos, que se encontraron esencialmente puros y se usaron directamente en las reacciones posteriores sin más purificaciones. Para **1018**: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,34 - 3,72 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H, J= 6,2, 9,0 Hz), 4,09 (t, 1H, J= 12,0 Hz), 4,68 -4,75 (m, 1H), 5,23 (t, 1H, J = 5,6 Hz, OH), 6,96 (m, 1H), 7,32 - 7,56 (m, 3H); C₁₀H₁₀FNO₃, LCMS (EI) *m/e* 212 (M⁺ + H).

(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-yodo-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (1019). Una disolución de (5*R*)-(3-(3-fluoro-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona(**1018**, 10,74 g, 50,9 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA, 50 ml) se trató con N-iodosuccinimida (NIS, 12,03 g, 53,45 mmol, 1,05 equiv) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. A continuación, el residuo se trató con agua (100 ml) y 20% EtOAc/hexanos (100 ml) a 25 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min antes de enfriarla a 0 - 5 °C durante 2 h. Los sólidos blancos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 x 25 ml) y EtOAc/hexanos al 20% (2 x 25 ml), y se secaron *in vacuo* para obtener (5*R*)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (**1019**, 15,1 g, 17,15 g teóricos, 88%) en crudo como polvos blanquecinos, que se encontraron esencialmente puros y se usaron directamente en las reacciones posteriores sin más purificaciones. Para **1019**: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,58 (dd, 1H, J= 4,2, 12,6 Hz), 3,67 (dd, 1H, J= 3,0, 12,6 Hz), 3,67 (dd, 1H, J= 6,3, 9,0 Hz), 4,07 (t, 1H, J= 9,0 Hz), 4,72 (m, 1H), 5,21 (br. s, 1H, OH), 7,22 (dd, 1H, J= 2,4, 8,4 Hz), 7,58 (dd, 1H, J= 2,4, 11,1 Hz), 7,81 (dd, 1H, J= 7,8, 8,7 Hz); C₁₀H₉FINO₃, LCMS (EI) *m/e* 338 (M⁺ + H).

Éster 3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil del ácido (5*R*)-metanosulfónico (1020). Una solución de (5*R*)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (**1019**, 25,2 g, 74,8 mmol) en cloruro de metileno (CH₂Cl₂, 150 ml) se trató con trimetilamina (TEA, 15,15 g, 20,9 ml, 150 mmol, 2,0 equiv) a 25 °C, y la mezcla resultante se enfrió a 0 - 5 °C antes de introducir gota a gota cloruro de metanosulfonilo (MsCl, 10,28 g, 6,95 ml, 89,7 mmol, 1,2 equiv) en la mezcla de reacción a 0 - 5 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó posteriormente a 0 - 5 °C durante 1 h bajo nitrógeno. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se apagó con agua (100 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo se secó *in vacuo* para obtener el éster 3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido (5*R*)-metanosulfónico en crudo (**1020**, 30,71 g, 31,04 g teóricos, 98,9 %) como polvo blanco, que resultó ser esencialmente puro y se usó directamente en las reacciones posteriores sin más purificaciones. Para **1020**: C₁₁H₁₁FINO₅S, LCMS (EI) *m/e* 416 (M⁺ + H).

(5*R*)-2-[3-(3-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (1021). Se trató una solución del éster 3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetilo del ácido (5*R*)-metanosulfónico (**1020**, 26,38 g, 63,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF, 120 ml) anhidra con ftalimida potásica sólida (12,95 g, 70,0 mmol, 1,1 equiv) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. Cuando TLC y HPLC mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de enfriarla con agua (400 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarla a 0 - 5 °C durante 1 h. Los precipitados blancos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se secaron *in vacuo* para obtener (5*R*)-2-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-isoindol-1,3-diona en crudo (**1021**, 27,85 g, 29,64 g teóricos, 94%) como un polvo blanquecino, que resultó ser esencialmente puro y se utilizó directamente en las reacciones posteriores sin más purificaciones. Para **1021**: C₁₈H₁₂FIN₂O₄, LCMS (EI) *m/e* 467 (M⁺ + H).

5*S*)-5-Aminometil-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-oxazolidin-2-ona (1022). Una solución de (5*R*)-2-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (**1021**, 23,3 g, 50,0 mmol) en etanol (EtOH, 150 ml) se trató con monohidrato de hidracina (12,52 g, 12,1 ml, 250 mmol, 5,0 equiv) a 25 °C y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Se formaron precipitados blancos mientras la mezcla de reacción estaba a reflujo. Cuando TLC y HPLC mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de enfriarla con agua (100 ml). Los precipitados blancos se disolvieron totalmente al introducir agua en la mezcla de reacción y se generó una solución homogénea. Luego, la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml) y los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo se volvió a secar *in vacuo* para obtener (5S)-5-aminometil-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-oxazolidin-2-ona (**1022**, 16,0 g, 16,8 g teóricos, 95,2%) en crudo como polvo blanco, que resultó ser esencialmente puro y se utilizó directamente en las reacciones posteriores sin más purificaciones. Para **1022**: C₁₀H₁₀FIN₂O₂, LCMS (EI) *m/e* 467 (M⁺ + H).

(5S)-N-[3-(3-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (**1010**). Una suspensión de (5S)-5-aminometil-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-oxazolidin-2-ona (**1022**, 16,0 g, 47,6 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se trató con trietilamina (TEA, 9,62 g, 13,2 ml, 95,2 mmol, 2,0 equiv) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 - 5 °C antes de tratarla con anhídrido acético (Ac₂O, 7,29 g, 6,75 ml, 71,4 mmol, 1,5 equiv) y 4-N,N-dimetilaminopiridina(DMAP, 58 mg, 0,5 mmol, 0,01 equiv) a 0 - 5 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó posteriormente a 0 - 5 °C durante 2 h. Cuando la TLC y la HPLC mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se apagó con agua (100 ml). Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo se volvió a secar *in vacuo* para obtener la (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (**1010**, 17,36 g, 17,99 g teóricos, 96,5%) en crudo como polvos blancos, que resultaron ser esencialmente puros y se utilizaron directamente en las reacciones posteriores sin más purificaciones. Para **1010**: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,63 (s, 3H, NHCOCH₃), 3,25 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 3,56 (dd, 1H, J= 6,4, 9,2 Hz), 3,95 (t, 1H, J= 9,1 Hz), 4,58 (m, 1H), 5,16 (t, 1H, J= 5,7 Hz, OH), 7,02 (dd, 1H, J= 2,4, 8,2 Hz), 7,38 (dd, 1H, J= 2,4, 10,8 Hz), 7,66 (t, 1H, J= 7,5, 8,4 Hz), 8,08 (t, 1H, J= 5,8 Hz, NHCOCH₃); C₁₂H₁₂FIN₂O₃, LCMS (EI) *m/e* 379 (M⁺ + H).

Síntesis de Radezolid (Compuesto 1)

Azida de 4-metoxibencilo **1001**. Una disolución de cloruro de 4-metoxibencilo **1000** (51,8 g, 331,0 mmol) en DMF anhidra (200 ml) se trató con azida sódica sólida (21,5 g, 331,0 mmol, 1,0 equiv) a 25 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 24 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se apagó con agua (400 ml) y acetato de etilo (EtOAc, 400 ml) a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 200 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. Se obtuvo 4-metoxibencilamida cruda (51,2 g, 53,95 g teóricos, 94,9% de rendimiento) como un aceite incoloro, que por HPLC y ¹H RMN resultó ser esencialmente puro y se utilizó directamente en la reacción posterior sin más purificaciones. Para 4-metoxibencil azida **1001**: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (s, 3H, ArOCH₃), 4,29 (s, 2H, Ar-CH₂), 6,96 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,28 (d, 2H, J= 7,8 Hz).

C-[1-(4-Metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina y C-[3-(4-Metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina (**1003 y 1004**). Una solución de 4-metoxibencilamida **1001** (61,2 g, 375,5 mmol) en tolueno (188 ml) se trató con propargilamina **1002** (disponible comercialmente, 30,97 g, 38,6 ml, 563,0 mmol, 1,5 equiv) a 25 °C, y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo suave a 100 - 110 °C durante 21 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrarla *in vacuo* para eliminar el exceso de propargilamina y disolvente. A continuación, el residuo aceitoso se trató con acetato de etilo/hexanos al 30% (v/v, 260 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 30 min antes de enfriarla a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, los sólidos de color amarillo pálido se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo/hexanos al 30% (v/v, 2 × 100 ml) y se secaron *in vacuo* a 40 °C durante toda la noche para obtener el producto de cicloadición en crudo (78,8 g, 81,75 g teóricos, 96,4 %) como una mezcla de dos regioisómeros, C-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina y C-[3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina (**1003 y 1004**), en una relación de 1,2 a 1 por ¹H RMN. Se comprobó que el producto crudo de la cicloadición era esencialmente puro y no se separaron los dos regioisómeros antes de utilizarlo directamente en la reacción posterior sin más purificación. Para **1003 y 1004**: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,82 (s, br., 2H, NH₂), 3,72 y 3,73 (dos s, 3H, Ar-OCH₃), 5,47 y 5,53 (dos s, 2H, ArCH₂), 6,89 y 6,94 (dos d, 2H, J= 8,7Hz, Ar-H), 7,17 y 7,29 (dos d, 2H, J= 8,7 Hz, Ar-H), 7,58 y 7,87 (dos s, 1H, triazol-CH); C₁₁H₁₄N₄O, LCMS (EI) *m/e* 219 (M⁺ + H) y 241 (M⁺ + Na).

Ácido 4-{{tert-butoxicarbonil-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino}-metil}-fenilborónico y ácido 4-{{tert-butoxicarbonil-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino}-metil}-fenilborónico (**1008 y 1009**). Procedimiento A. Una solución de la regioisómerica C-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina y C-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina (**1003 y 1004**, 20,0 g, 91,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE, 280 ml) se trató con ácido 4-formilfenilborónico **1005** (disponible comercialmente, 12,39 g, 82,57 mmol, 0,9 equiv) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (NaB(OAc)₃H, 29,2 g, 137,6 mmol, 1,5 equiv) a la

mezcla de reacción en tres porciones durante 1,5 h a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 3,5 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo, que contenía una mezcla regioisomérica de ácido 4-([1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico y ácido 4-([3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico como productos de aminación reductora (**1006** y **1007**), se trató a continuación con tetrahidrofurano (THF, 100 ml) y agua (agua, 100 ml). La solución resultante se trató posteriormente con carbonato de potasio sólido (K_2CO_3 , 37,98 g, 275,2 mmol, 3,0 equiv) y dicarbonato de *di-tert-butilo* (BOC_2O , 20,02 g, 91,74 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción de protección N-BOC se había completado, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo ($EtOAc$, 150 ml) y agua (agua, 100 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), solución acuosa de HCl 1,5 N (2×100 ml), agua (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron *in vacuo*. Se obtuvieron el ácido 4-([*tert*-butoxicarbonil-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il-metil]-amino)-metil-fenilborónico en crudo y ácido 4-([*tert*-butoxicarbonil-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il-metil]-amino)-metil-fenilborónico (**1008** y **1009**, 35,98 g, 37,32 g, 96,4%) como un aceite amarillo pálido, que se solidificó al reposar a temperatura ambiente *in vacuo*. Este material crudo se utilizó directamente en la reacción posterior sin más purificación. Para **1008** y **1009**: ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,32 y 1,37 (dos br. s, 9H, $COOC(CH_3)_3$), 3,70, 3,73 y 3,74 (tres s, 3H, Ar- OCH_3), 4,07 - 4,39 (m, 4H), 5,49 y 5,52 (dos s, 2H), 6,70 - 8,04 (m, 9H, Ar-H y triazol-CH); $C_{23}H_{29}BN_4O_5$, LCMS (EI) *m/e* 453 ($M^+ + H$) y 475 ($M^{++} Na$).

Procedimiento B. Una solución de la C-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina regioisomérica y C-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metilamina (**1003** y **1004**, 20,06 g, 92,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) 300 ml se trató con ácido 4-formilfenilborónico (13,11 g, 87,4 mmol, 0,95 equiv) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico ($NaB(OAc)_3H$, 29,25 g, 138,0 mmol, 1,5 equiv) a la mezcla de reacción en tres porciones durante 1,5 h a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h adicionales. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción de aminación reductora se había completado, la mezcla de reacción, que contenía una mezcla regioisomérica de ácido 4-([1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico y ácido 4-([3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico como productos de aminación reductora (**1006** y **1007**), se trató con agua (agua, 200 ml). La solución acuosa resultante se trató posteriormente con carbonato potásico sólido (K_2CO_3 , 38,0 g, 276 mmol, 3,0 equiv) y dicarbonato de *di-tert-butilo* (BOC_2O , 20,08 g, 92 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción de protección N-BOC se había completado, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo ($EtOAc$, 150 ml) y agua (agua, 100 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), solución acuosa de HCl 1,5 N (2×100 ml), agua (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron *in vacuo*. Se obtuvieron el ácido 4-([*tert*-butoxicarbonil-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico en crudo y ácido 4-([*tert*-butoxicarbonil-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico (**1008** y **1009**, 38,45 g, 39,50 g, 97,3%) s como un aceite amarillo pálido, que se solidificó al reposar a temperatura ambiente *in vacuo*. Este material crudo resultó ser esencialmente idéntico en todos los aspectos comparables al material obtenido por el **Procedimiento A** y se utilizó directamente en la reacción posterior sin purificación adicional.

Éster tert-butílico del ácido (5S)-[4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-carbámico y éster tert-butílico del ácido(5S)-[4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-5-ilmetil]-carbámico (1011** y **1012**).** Una suspensión de la mezcla regioisomérica en crudo de ácido 4-([*tert*-butoxicarbonil-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico y ácido 4-([*tert*-butoxicarbonil-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino)-metil-fenilborónico (**1008** y **1009**, 37,62 g, 83,23 mmol) y N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (**1010**, 28,32 g, 74,9 mmol, 0,90 equiv) en tolueno (150 ml) se trató con K_2CO_3 en polvo (34,45 g, 249,7 mol, 3,0 equiv), $EtOH$ (50 ml) y agua (50 ml) a 25 °C, y la mezcla resultante se desgasificó tres veces bajo una corriente constante de Argón a 25 °C. Posteriormente se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (866 mg, 0,749 mmol, 0,01 equiv) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces de nuevo bajo una corriente constante de Argón a 25 °C antes de calentarse a reflujo suave durante 18 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción de acoplamiento se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarse con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). A continuación, las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con $EtOAc$ (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), solución acuosa de HCl 1,5 N (2×150 ml), agua (100 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron *in vacuo*. El aceite residual se solidificó al reposar a temperatura ambiente *in vacuo* para obtener el éster tert-butílico del ácido(5S)-[4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-

fluorobifenil-4-ilmetil]-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-carbámico en crudo (1011) y éster tert-butilico del ácido (5S)-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluorobifenil-4-ilmetil]-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-5-ilmetil]-carbámico (1012) como mezcla regioisomérica. Este producto en crudo (43,36 g, 49,28 g teóricos, 88%) se utilizó directamente en la reacción posterior sin purificación adicional. Para la mezcla de **1011** y **1012**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 y 1,38 (dos s, 9H, $\text{COO}(\text{CH}_3)_3$), 1,85 (s, 3H, COCH_3), 3,45 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 3,73 y 3,76 (dos s, 3H, Ar-OCH_3), 3,79 (dd, 1H, $J=6,6, 9,1$ Hz), 4,18 (t, 1H, $J=9,1$ Hz), 4,35 - 4,43 (m, 4H), 4,73 - 4,81 (m, 1H), 5,50 (br. s, 2H), 6,90 y 6,98 (dos d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,28 y 7,32 (dos d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,35 (dd, 2H, $J=2,2, 8,6$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J=2,2, 8,6$ Hz), 7,49 - 7,63 (m, 4H, aromático-H), 7,90 y 7,99 (dos br. s, 1H, triazol-CH), 8,29 (t, 1H, $J=5,8$ Hz, NHCOCH_3); $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_6$, LCMS (EI) m/e 659 ($\text{M}^+ + \text{H}$) y 681 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Clorhidrato de (5S)-N-[3-[2-Fluoro-4'-{[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (1013) y Clorhidrato de (5S)-N-[3-[2-Fluoro-4'-{[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-5-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (1014). Una solución de una mezcla regioisomérica de éster tert-butilico del ácido (5S)-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluorobifenil-4-ilmetil]-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-carbámico y éster *tert*-butilico del ácido (5S)-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluorobifenil-4-ilmetil]-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-5-ilmetil]-carbámico (**1011** y **1012**, 37,28 g, 56,65 mmol) en acetato de etilo (EtOAc, 150 ml) y metanol (MeOH, 30 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (113,3 ml, 453,2 mmol, 8,0 equiv) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción de desprotección del N-BOC se había completado, los disolventes se eliminaron *in vacuo*. A continuación, el residuo se suspendió en 250 ml de metanol (MeOH) al 5% en acetonitrilo (CH_3CN), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con tolueno (2×100 ml) y metanol al 5% en acetonitrilo (2×50 ml), y se secaron *in vacuo* para obtener una mezcla regioisomérica del clorhidrato de (5S)-N-[3-[2-fluoro-4'-{[1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida en crudo y clorhidrato de (5S)-N-[3-[2-fluoro-4'-{[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-5-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (**1013** y **1014**, 30,0 g, 33,68 g teóricos, 89,1% de rendimiento) como cristales blanquecinos en una proporción de 1,2 a 1. Mediante ^1H RMN y HPLC/MS se comprobó que este material era esencialmente puro y se utilizó directamente en las reacciones posteriores sin más purificación. Para la mezcla regioisomérica de **1013** y **1014**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,84 (s, 3H, COCH_3), 3,44 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 3,71 y 3,74 (dos s, 3H, Ar-OCH_3), 3,80 (dd, 1H, $J=6,6, 9,1$ Hz), 4,17 (t, 1H, $J=9,1$ Hz), 4,23 - 4,30 (m, 4H), 4,73 - 4,80 (m, 1H), 5,58 y 5,70 (dos s, 2H), 6,88 y 6,93 (dos d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,15 y 7,32 (dos d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,43 (dd, 2H, $J=2,2, 8,6$ Hz), 7,52 - 7,62 (m, 6H, aromático-H), 8,28 (s, 1H, triazol-CH), 8,32 (t, 1H, $J=5,8$ Hz, NHCOCH_3), 9,91 y 10,32 (dos s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{N}^+\text{H}_2$); $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_4$, LCMS (EI) m/e 559 ($\text{M}^+ + \text{H}$) y 581 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

(5S)-N-[3-(2-Fluoro-4'-{[1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (1) (radexolid). Una solución de la mezcla regioisomérica en crudo de clorhidrato de (5S)-N-[3-[2-fluoro-4'-{[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida y clorhidrato de (5S)-N-[3-[2-fluoro-4'-{[1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-5-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (**1013** y **1014**, 29,17 g, 49,07 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA, 150 ml) se calentó hasta 65 - 70 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 65 - 70 °C durante 12 h. Cuando TLC y HPLC/MS mostraron que la reacción de desprotección se había completado, los disolventes se eliminaron *in vacuo*. A continuación, los sólidos residuales se trataron con acetato de etilo (EtOAc, 100 ml) y agua (150 ml) antes de tratarlos con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de recoger los sólidos por filtración, lavarlos con EtOAc (2×50 ml) y agua (2×50 ml), y se secaron *in vacuo* a 40-45 °C para obtener el (5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-{[1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida en crudo (1 como base libre, 18,9 g, 21,49 g teóricos) como un polvo blanquecino, que por HPLC/MS y ^1H RMN se encontró que era un regioisómero puro y se encontró que este regioisómero era idéntico al material obtenido de la desprotección de **1013** solo por el mismo procedimiento. Para 1 como base libre: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,85 (s, 3H, COCH_3), 3,44 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 3,74 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H, $J=6,4, 9,2$ Hz), 4,17 (t, 1H, $J=9,1$ Hz), 4,72-4,81 (m, 1H), 7,39- 7,62 (m, 7H, aromático-H), 7,73 (s, 1H, triazol-CH), 8,29 (t, 1H, $J=5,8$ Hz, NHCOCH_3), 9,72 (br. s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{N}^+\text{H}_2$), 15,20 (hr. s, 1H, triazol-NH); $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3$, LCMS (EI) m/e 439 ($\text{M}^+ + \text{H}$) y 461 ($\text{M}^+ + \text{Na}$); DSC inicio de fusión a 208,4 °C.

(5S)-N-[3-(2-Fluoro-4'-{[1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-amino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-cloruro de acetamida (sal de clorhidrato de 1). Una suspensión de **1** base libre (18,0 g, 41,1 mmol) en acetato de etilo (EtOAc, 80 ml) y metanol (MeOH, 20 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 N en 1,4-dioxano (41,1 ml, 164,4 mmol, 4,0 equiv) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación, los disolventes se eliminaron *in vacuo*, y el residuo se volvió a secar *in vacuo* antes de tratarlo con una mezcla de metanol al 10% en acetonitrilo (80 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con MeOH/acetonitrilo al 10% (2×40 ml) y se secaron *in vacuo* para obtener la sal de clorhidrato **1** (18,13 g, 19,50 g

teóricos, 93% de rendimiento) en forma de cristales blanquecinos; endoterma DSC a 266 °C; inicio de fusión a 261 °C.

Recristalización de clorhidrato de radezolid. La sal de clorhidrato de 1 en crudo se recristalizó a partir de acetonitrilo y agua de acuerdo con el siguiente procedimiento: Se calentó a reflujo una suspensión de la sal de clorhidrato de 1 en crudo (50,0 g) en acetonitrilo (1250 ml) antes de introducir gradualmente en la mezcla agua destilada (280 ml). La solución resultante, de color amarillo claro a marrón claro, se agitó a reflujo durante 10 minutos antes de enfriarla a 45 - 55 °C. A continuación, la solución se filtró a través de un lecho de Celite a 45 - 55 °C y el filtrado se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente antes de enfriarlo a 0 - 5 °C en un baño de hielo durante 1 hora. A continuación, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetonitrilo (2 × 50 ml), y se secaron *in vacuo* a 40 °C durante 24 h para obtener la sal de clorhidrato 1 recristalizada (42,5 g, 50,0 g teóricos, 85 % de recuperación) como cristales blanquecinos. Para 1: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,86 (s, 3H, COCH₃), 3,45 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 3,84 (dd, 1H, J= 6,4, 9,2 Hz), 4,19 (t, 1H, J= 9,1 Hz), 4,24 (br. s., 2H), 4,31 (br. s., 2H), 4,74-4,79 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H, J= 2,2, 8,6 Hz), 7,57 - 7,66 (m, 6H, aromático-H), 8,17 (s, 1H, triazol-CH), 8,30 (t, 1H, J= 5,8 Hz, NHCOCH₃), 9,72 (s, b, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15,20 (s, b, 1H, triazol-NH); ¹³CRMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 22,57, 40,69, 41,50, 47,36, 49,23, 71,85, 105,70 (d, J= 28,5 Hz), 114,14 (d, J= 2,9 Hz), 122,29 (d, J= 13,3 Hz), 128,82 (d, J= 3,0 Hz), 130,70, 130,94, 131,0, 131,22, 135,30, 137,92 (br. s), 139,66 (d, J=11,2 Hz), 154,11,159,13 (d, J= 243.5 Hz), 170,19; C₂₂H₂₃FN₆O₃ - HCl, LCMS (EI)*m/e* 439 (M⁺ + H) y 461 (M⁺ + Na); FTIR cm⁻¹ 3300, ~3400~2300, 3003, 2933, 2810, 2779, 1730, 1654, 1552, 1502, y 807; endoterma DSC a 266 °C; fusión inicial a 261 °C.

Sal de sulfato de radezolid. A aproximadamente 1 g de base libre de radezolid se añadieron 15 ml de acetonitrilo/agua (2/3 en volumen) para generar una pasta de radezolid. A la pasta de radezolid se añadió 1 equivalente de ácido sulfúrico disuelto en agua. La solución clara resultante se evaporó en un rotavapor con baño maría a 50 °C. La solución formó un gel húmedo blanco. La solución formó un gel húmedo blanco. El gel húmedo se secó bajo una corriente de nitrógeno. Se añadieron 10 ml de metanol para disolver el gel. El gel no se disolvió. posteriormente se añadieron 35 ml de DCM, y el sólido gelatinoso se convirtió en un sólido blanco esponjoso. La mezcla se siguió mezclando en una rueda de pasta durante toda la noche. El sólido se recogió por filtración al vacío en un filtro de papel, y se secó a presión reducida durante aproximadamente 30 min. Se obtuvieron aproximadamente 0,7 g de sal cristalina (baja cristalinidad). (Nota: Hubo alguna pérdida durante la evaporación rotativa). Endoterma DSC a 72 y 166 °C; fusión inicial a 158 °C.

Sal de tosilato de radezolid. A aproximadamente 1 g de base libre de radezolid se añadieron 20 ml de agua para generar una pasta de radezolid. A la pasta de radezolid se añadió 1 equivalente de ácido toluenosulfónico disuelto en metanol a temperatura ambiente. El radezolid se disolvió al mezclarlo. Se formó un sólido pegajoso que se adhirió a la pared del vial de vidrio. A medida que se añadían otros 0,5 equivalentes de ácido a la mezcla, se formaba más sólido. Se raspó el sólido del vial. La mezcla se siguió mezclando en una rueda de pasta durante toda la noche. Se formó una suave precipitación blanca a lo largo de la pared del vial. Al añadir 20 ml de acetona se formó un sólido blanco en trozos. Se recogió un sólido por filtración al vacío. Se obtuvieron aproximadamente 0,4 g de sal cristalina. Endoterma DSC a 97 y 173 °C; inicio de fusión a 168 °C.

Sal de esilato de radezolid. A aproximadamente 1,1 g de base libre de radezolid se añadieron 15 ml de acetonitrilo/agua (2/3 en volumen) para generar una pasta de radezolid. A la pasta de radezolid se añadieron aproximadamente 1,2 equivalentes de ácido disuelto en metanol. La solución clara resultante se evaporó en un rotavapor con baño maría a 50 °C. Se generó un gel vítreo. El gel espumoso blanco resultante se resuspendió en 35 ml de acetona. La mezcla se siguió mezclando en una rueda de pasta durante toda la noche. Se recogió un sólido blanco por filtración al vacío en un filtro de papel y se secó a presión reducida durante aproximadamente 15 min. Se obtuvieron aproximadamente 1,3 g de sal cristalina. Endoterma DSC a 57 y 222 °C; inicio de fusión a 216 °C.

Sal de etanodisulfonato de radezolid. A aproximadamente 1,1 g de base libre de radezolid se añadieron 15 ml de acetonitrilo/agua (2/3 en volumen) para generar una pasta de radezolid. A la pasta de radezolid se añadieron 0,74 equivalentes de ácido disuelto en metanol. La solución clara resultante se evaporó en un rotavapor con baño maría a 50 °C. El gel claro resultante se resuspendió en 8 ml de metanol y se sonicó. Un sólido blanco similar a un gel formado tras la sonicación. A continuación se añadieron 60 ml de DCM. Se formó un sólido blanco. La mezcla se siguió mezclando en una rueda de pasta durante toda la noche. Se recogió un precipitado blanco por filtración al vacío en un filtro de papel y se secó a presión reducida durante aproximadamente 20 min. Se obtuvieron aproximadamente 1,4 g de sal cristalina. Endoterma DSC a 204 °C; fusión inicial a 198 °C.

Sal de piroglutamato de radezolid. A aproximadamente 1,1 g de base libre de radezolid se añadieron 15 ml de acetonitrilo/agua (2/3 en volumen) para generar una pasta API. A la pasta API se añadieron 1,5 equivalentes de ácido piroglutámico disuelto en agua. La solución clara resultante se evaporó en un rotavapor con baño maría a 50 °C, obteniéndose un gel claro. El gel se resuspendió en acetona en un volumen final de aproximadamente 35 ml. La

mezcla se siguió mezclando en una rueda de pasta durante toda la noche. El sólido se recogió por filtración al vacío en un filtro de papel y se secó a presión reducida durante 30 min. Se obtuvieron aproximadamente 1,3 g de sal amorfa. Endotermia DSC a 80 y 118 °C; exotermia a 128 °C; T_g de 79 °C.

Sal de mesilato de radezolid. A aproximadamente 1,1 g de base libre de radezolid se añadieron 15 ml de acetonitrilo/agua (2/3 en volumen) para generar una pasta de radezolid. A la pasta de radezolid se añadieron 1,4 equivalentes de ácido disuelto en agua. La solución clara resultante se evaporó en un rotavapor con baño maría a 50 °C, obteniéndose una mezcla de gel claro y sólido blanco. A la mezcla se añadieron 30 ml de acetona. La suspensión se volvió a mezclar en una rueda de pasta durante la noche. El sólido se recogió por filtración al vacío en un filtro de papel, se enjuagó brevemente con acetona y se secó a presión reducida durante aproximadamente 5 min. Se obtuvieron aproximadamente 1,3 g de sal cristalina. Endotermia DSC a 82 y 203 °C; inicio de fusión a 198 °C.

Sal de mesilato de radezolid (escala de 25 g). Una muestra de base libre de radezolid (23,5 g, 53,6 mmol) se suspendió en una mezcla de agua (200 ml) y acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido metanosulfónico puro (3,56 ml, 54,9 mmol). A medida que se añadía el ácido, la pasta se diluía y se volvía transparente con unas pocas partículas sólidas. Se siguió agitando a temperatura ambiente durante 1 h hasta que se disolvieron todas las partículas. La solución se transfirió a un rotovap con el baño de agua ajustado a 50 °C, y se extrajeron aproximadamente 22 ml de disolvente a 100 mBar. La solución caliente se enfrió en un baño de hielo y se formó un precipitado blanco. Tras mantenerlo a 0 °C durante aproximadamente 1 h, el precipitado se recogió por filtración y la torta de filtración se lavó con agua fría (20 ml). A continuación, la torta de filtración se secó en una estufa de vacío durante 48 h (vacío de la casa aprox. 100 mBar, 65 °C). La sal de mesilato de radezolid se obtuvo como un polvo blanco con un rendimiento del 90 % (25,7 g). Se realizó una estimación del 0,75 mol % de contenido en agua mediante ¹H RMN en d₆-DMSO, controlando la cantidad de agua presente en el disolvente deuterado. Endotermia DSC a 82 y 203 °C; inicio de fusión a 198 °C.

Caracterización de sales de radezolid

Se evaluaron las propiedades térmicas por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en las Tablas 5-6 a continuación.

Los datos de DSC se recopilaron en un DSC 2910 de TA Instruments. En general, las muestras en el intervalo de masa de 1 a 10 mg se engarzaron en platillos de muestra de aluminio y se escanearon de 25 a aproximadamente 300 °C a 10 °C/minuto utilizando una purga de nitrógeno a 50 ml/min.

Los datos de DSC se recopilaron en un DSC 2950 de TA Instruments. En general, las muestras en el intervalo de masa de 5 a 15 mg se colocaron en un platillo de muestra de platino abierto y previamente tarado y se escanearon de 25 a aproximadamente 150 °C a 10 °C/minuto utilizando una purga de nitrógeno.

Los datos de sorción/desorción dinámica de vapor (DVS) se recogieron en un Analizador de Sorción de Vapor VTI SGA-100. Los datos de sorción y desorción se recogieron en un intervalo del 5% al 95% de humedad relativa (HR) a intervalos del 10% de HR bajo una purga de nitrógeno. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los criterios de equilibrio utilizados para el análisis fueron un cambio de peso inferior al 0,0100% en 5 minutos, con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas si no se cumplía el criterio del peso. Los datos no se corrigieron en función del contenido inicial de humedad de las muestras. Como patrones de calibración se utilizaron cloruro sódico y polivinilpirrolidina (PVP).

Caracterización térmica de sales de radezolid

Tabla 5. Calorimetría diferencial de barrido de sales de radezolid

Forma salina	Apariencia	DSC Temperatura de pico (°C) Desolvatación	Temperatura de inicio de DSC (°C) Fusión
Base libre	Sólidos blancos	N/A	208,4
Acetato	Sólidos blancos	N/A	207,4
Ascorbato	Amarillo claro	N/A	N/A
Benzoato	Sólidos blancos	106,7	180,4
Citrato	Sólidos blancos	N/A	N/A

Forma salina	Apariencia	DSC Temperatura de pico (°C) Desolvatación	Temperatura de inicio de DSC (°C) Fusión
Fumarato	Sólidos blancos	155,7	217,5
Clorhidrato	Sólidos blancos	N/A	245,8
Lactato	Sólidos blancos	122,6	195,9
Maleato	Sólidos blancos	N/A	147,3
Mesilato	Sólidos blancos	100,6	189,3
Fosfato	Sólidos blancos	N/A	178,4
Salicilato	Sólidos blancos	82.1, 131.5	180,5
Succinato	Sólidos blancos	N/A	166,7
Sulfato	Sólidos blancos	N/A	180,5
Tartrato	Sólidos blancos	88.7, 140.6	210,7

Tabla 6. Caracterización térmica de sales de radezolid

Sal	Resultados DSC	Resultados TGA	Resultados DVS
Esilato	Endo: 57 y 222 °C (inicio: 216 °C)	0,2933% de pérdida de peso hasta 200 °C	Sorción: 0,22% de pérdida de peso al equilibrarse al 5% de HR; 2,930% de aumento de peso de 5 a 95% de HR Desorción: 2,999% de pérdida de peso de 95 a 5% de HR
Etanol-1,2-disulfonato	Endo: 204 °C (inicio: 198 °C)	0,5052% de pérdida de peso hasta 200 °C	Sorción: 0,017% de pérdida de peso al equilibrarse a 5% HR; 2,355% de aumento de peso de 5 a 95% de HR Desorción: 2,388% de pérdida de peso de 95 a 5% de HR
Clorhidrato	Endo: 266 °C (inicio: 261 °C)	0,1759% de pérdida de peso hasta 220 °C	Sorción: 0,03% de aumento de peso al equilibrarse a 5% HR; 0,064% de aumento de peso de 5 a 95% de HR Desorción: 0,069% de pérdida de peso de 95 a 5% de HR
Mesilato	Endo: 82 y 203 °C (inicio 198 °C)	2,774% de pérdida de peso hasta 200 °C (correspondiente a 0,8 moles de agua)	Sorción: 0,114 % de pérdida de peso tras el equilibrio a 5 % de HR; 1,025 % de aumento de peso de 5 a 95 % de HR Desorción: 0,835% de pérdida de peso de 95 a 5% de HR
Piroglutamato	Endo: 80 y 118 °C; Exo: 128 °C; Tg: 79 °C	3,262% de pérdida de peso hasta 150 °C	Sorción: 2,801 % de pérdida de peso tras el equilibrio a 5 % de HR; 23,962 % de ganancia de peso de 5 a 95 % de HR Desorción: 24,936% de pérdida de peso de 95 a 5% HR

Sal	Resultados DSC	Resultados TGA	Resultados DVS
Sulfato	Endo: 72 y 166 °C (inicio: 158 °C)	1,915% de pérdida de peso hasta 140 °C (correspondiente a 0,6 moles de agua)	Sorción: 0,654% de pérdida de peso al equilibrarse a 5% HR; 11,527 % de aumento de peso de 5 a 95% de HR Desorción: 11,504 % de pérdida de peso de 95 a 5% de HR
Tosilato	Endo: 97 y 173 °C (inicio: 168 °C)	5,464% de pérdida de peso hasta 100 °C (correspondiente a 2 moles de agua)	Sorción: 0,070% de pérdida de peso al equilibrarse a 5% de HR; 0,435% de aumento de peso de 5 a 95% de HR Desorción: 0,435% de pérdida de peso de 95 a 5% de HR

Solubilidad de las sales de Radezolid

Se determinaron las solubilidades de las diversas sales de radezolid y se muestran en la Tabla 7 a continuación. Se pesaron aproximadamente 2-3,5 mg de cada sal en un recipiente de vidrio a temperatura ambiente. Se añadió agua de grado HPLC, 200 µl, a cada uno y se agitó con una barra durante dos horas. Se inspeccionó la solubilidad de las muestras tanto visual como microscópicamente utilizando un estereomicroscopio Carl Zeiss SV8. Se añadió disolvente adicional periódicamente hasta que el soluto se disolvió por completo o la solubilidad pasó a ser <0,04 mg/ml.

Tabla 7. Solubilidad de las sales primarias aisladas de Radezolid

Forma salina	Sal (mg)	Volumen (ml)	Solubilidad (mg/ml)
Fumarato	3,13	1,20	2,6
Citrato	2,56	1,00	2,6
Maleato	3,61	1,60	2,3
Tartrato	2,88	1,60	1,8
Fosfato	3,58	3,40	1,1
Ascorbato	2,51	75,80	<0,03
Benzoato	2,47	82,20	<0,03
Salicilato	3,61	122,20	<0,03
Succinato	2,36	82,20	<0,03
Clorhidrato	2,38	82,20	<0,03
Acetato	2,21	118,20	<0,02
Lactato	2,61	118,20	<0,02
Base libre	2,26	116,20	<0,02

Se estimaron las solubilidades de la base libre de radezolid y de la sal HCl de radezolid en diversos solventes y se muestran en las Tablas 8 y 9, respectivamente, a continuación. Una muestra pesada se trató con alícuotas de disolvente de ensayo a temperatura ambiente. La disolución completa del material de ensayo se determinó mediante inspección visual. La solubilidad se estimó basándose en el disolvente total utilizado para proporcionar una disolución completa. La solubilidad real puede ser mayor que la solubilidad aproximada calculada debido al uso de alícuotas de disolvente demasiado grandes o a una tasa de disolución lenta. La solubilidad se expresa como "menor que" si la disolución no se produjo durante el experimento. Si la disolución completa se logró como resultado de una sola adición de alícuotas, la solubilidad se expresa como "mayor que". Las solubilidades aproximadas se redondearon al número entero más próximo.

Tabla 8. Solubilidades aproximadas de la base libre de Radezolid

Disolvente	Solubilidad aproximada (mg/ml)
Acetona	<1
Acetonitrilo	<1
Diclorometano	<1
Acetato de etilo	<1
Éter etílico	<1
Hexafluoroisopropanol (HFIPA)	≥245
HFIPA/Metanol (1:3 en volumen)	<1
Hexametilfosforamida	<26
Metanol	<1
2,2,2-trifluoroetanol (TFE)	≥54
Tetrahidrofurano (THF)	<1
Agua	<1

Tabla 9. Solubilidades aproximadas de la sal HCl de Radezolid

Disolvente	Solubilidad aproximada (mg/ml)
1-Butanol ^b	<2
2-Butanona ^b	<2
Dioxano ^b	<2
Etanol ^b	<2
Hexafluoroisopropanol (HFIPA)	≥225
Metanol ^b	<2
Propionitrilo ^b	<2
2-Propanol ^b	<2
Tert-butanol ^b	<5
Tetrahidrofurano (THF) ^b	<2
2,2,2-trifluoroetanol (TFE)	≥6
HFIPA/Dioxano (9:1)	≥52
HFIPA/Etanol (5:1)	≥80
HFIPA/THF	≥74
^b El material nunca llegó a disolverse.	

- 5 En otra serie de experimentos, la solubilidad de diversas sales de radezolid se determinó por HPLC. Los resultados se proporcionan en la Tabla 10 a continuación. Se preparó aproximadamente 1 ml de solución saturada (con exceso de sólido en solución) de cada sal en agua. La mezcla se volvió a mezclar durante la noche en una rueda de pasta y, a continuación, se centrifugó en una centrifugadora de sobremesa a velocidad máxima durante aproximadamente 5 min. Se recogió el sobrenadante y se midió el pH. La solubilidad se determinó al pH nativo. A continuación, se ajustó el pH a aproximadamente 3,5 con una solución de hidróxido de sodio o una solución ácida en la que se generara sal. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,2 µm y se diluyó en solución de ácido fórmico al 0,1% inmediatamente después de la filtración para HPLC.

- 15 Todos los análisis por HPLC se realizaron utilizando un cromatógrafo de líquidos Agilent serie 1100 equipado con un detector de matriz de diodos, un degasificador, una bomba cuaternaria y un automuestreador. La columna

cromatográfica fue una SymmetryShield RP18 de 4,6 × 150 mm con empaquetamiento de 3,5 µm (Waters). La temperatura de la columna se fijó en 30 °C y la longitud de onda del detector fue de 270 nm con un ancho de banda de 8 nm y una longitud de onda de referencia de 360 nm. La fase móvil A fue ácido fórmico al 0,1% en agua (grado HPLC), la fase móvil B fue ácido fórmico al 0,1% en metanol (grado HPLC). El caudal fue de 1,2 ml/min y la columna se equilibró con 85 % de fase móvil A y 15 % de fase móvil B. El volumen de inyección fue de 5 µl. El programa de elución fue el siguiente: Después de inyectar la muestra, se corrió el gradiente inicial de 85% de fase móvil A, 15% de fase móvil B a 100% de fase móvil B en 25 min, seguido de 3 min con 100% de fase móvil B, luego se corrió un gradiente inverso de 100% de fase móvil B a 15% de fase móvil B en 2 min, luego con otros 10 min de corrida de equilibrio con 85% de fase móvil A y 15% de fase móvil B.

Tabla 10. Determinación de la solubilidad de las sales de Radezolid por HPLC a 23 °C

Sal	Solubilidad a pH nativo (mg/ml)	PH nativo	Solubilidad a pH ajustado (mg/ml)	PH ajustado
Esilato	53,8	4,0	61,7	3,5
Etano-1,2-disulfonato ^C	>133,2	2,0	>116,9	3,6
Sal HCl	1,7	4,6	2,0	3,5
Mesilato	18,6	4,1	18,0	3,5
Piroglutamato ^C	>250	N/A	N/A	N/A
Sulfato	4,0	1,9	3,3	3,6
Tosilato	0,9	5,1	0,4	3,4
^C La solución no estaba saturada.				

La solubilidad de la base libre de radezolid en diversos excipientes oleosos se midió a 19-21 °C añadiendo una cantidad conocida de la base libre a una cantidad conocida de los excipientes oleosos. Se añadieron cantidades crecientes de base libre si el excipiente oleoso no estaba saturado. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Solubilidad de la base libre de Radezolid en diversos excipientes oleosos.

Excipiente oleoso	Química	Solubilidad, % p/p
Adipato de diisopropilo (DIA)	Ester	<1,5
Benzoato de bencilo (BB)	Aromáticos y ésteres	<1,5
Aceite mineral	Hidrocarburos	<1
Ciclometicona	Silicio	<0,75
Ácido oleico	Aceite ácido	<0,75

En algunas realizaciones, las formulaciones faciales del acné se divulgan en el presente documento. En algunas realizaciones, la cantidad de aceite en una base de emulsión (crema o loción) está entre el 10-15% p/p. En otras realizaciones, la cantidad de aceite en una base de emulsión (crema o loción) es inferior al 10%. Para obtener una formulación al 1% p/p de la base libre disuelta en una fase oleosa dispersa, su solubilidad en dicha fase oleosa debe ser aproximadamente del 10% p/p. La base libre de Radezolid se examinó en excipientes oleosos a un nivel aproximado del 5% p/p. Si un excipiente oleoso no pudiera disolverse al menos en 5% p/p, sería poco probable que contribuyera a una mayor solubilidad en otros excipientes oleosos (es decir, bajo potencial de sinergia). Ninguno de los disolventes hidrófobos probados, que presentaban una amplia gama de químicas, tenía más del 1,5% p/p de base libre de radezolid.

La solubilidad de la sal HCl de radezolid en diversos disolventes tópicos aprobados se midió a 19-21 °C añadiendo una cantidad conocida de la sal HCl de radezolid a una cantidad conocida del disolvente. Se añadieron cantidades crecientes de la sal HCl de radezolid si el disolvente no estaba saturado. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Solubilidad de la sal HCl de radezolid en diversos disolventes/mezclas de disolventes.

Mezcla disolvente/disolvente	Solubilidad, % p/p
Etanol	<0,2
50% etanol/50% agua	<0,6
50% etanol/50% tampón fosfato (pH=7,4)	<0,2
Tampón fosfato (pH=7,4)	<0,2
Glicerina	<0,2
Propilenglicol	<0,2
Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol®)	<0,2
Hexilenglicol	<0,2
PEG 300	<0,2

La solubilidad de las sales de esilato y mesilato de radezolid en diversos disolventes tópicos aprobados se midió a 19-21 °C añadiendo una cantidad conocida de las sales de radezolid a una cantidad conocida del disolvente. Se añadieron cantidades crecientes de las sales de radezolid si el disolvente no estaba saturado. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Solubilidad de las sales de esilato y mesilato de radezolid en disolventes tópicos

Disolvente	Solubilidad del esilato, % p/p	Solubilidad del mesilato, % p/p
Propilenglicol	1,1-1,5 %	2,7-3,1
Glicerina	<0,2	<0,2
Hexilenglicol	<0,1	<0,2
Transcutol	<0,1	<0,2
PEG 300	0,3-0,5	0,3-0,5

Las sales de esilato y mesilato de radezolid fueron más solubles en propilenglicol. El propilenglicol puede utilizarse como potenciador de la penetración no volátil. Sin querer estar atados por la teoría, los inventores postulan que puede ser capaz de mantener las sales en solución después de que el agua se evapora y proporcionar una buena fuerza termodinámica impulsora para la permeación.

EJEMPLO 6: Formulaciones tópicas de Radezolid

Preparación de formulaciones tópicas de Radezolid

Se preparó una composición tópica combinando los componentes de la Tabla 14 utilizando técnicas de mezcla convencionales.

Tabla 14. Formulación tópica de Radezolid

Ingredientes	% en peso
Agua Desionizada	q.s. a 100
Etanol (alcohol SD 40B)	35,0
Radezolid	0,5-10
Ácido salicílico (opcional)	2,0
Dexpantenol (opcional)	3,0

En un recipiente adecuado, el compuesto antibiótico se disuelve en etanol con agitación. A continuación, si se añade, el ácido salicílico opcional se disuelve en esta mezcla de etanol con agitación. Si se utiliza, el dexpantenol se disuelve en un recipiente aparte en el agua con agitación. El agua, o si se utiliza, la solución de dexpantenol se combina con la mezcla de alcohol mezclando.

Gel tópico

Se preparó una composición tópica combinando los componentes de la Tabla 15 utilizando técnicas de mezcla convencionales.

Tabla 15. Formulación tópica de Radezolid

Ingredientes	% en peso
Agua Desionizada	q.s. a 100
Etanol (alcohol SD 40B)	35,0
Radezolid	0,5-10
Agente Gelificante Hidrófilo	3,0

En un recipiente adecuado, el compuesto antibiótico se disuelve en etanol con agitación. A continuación, el agente gelificante hidrófilo se disuelve en un recipiente aparte en el agua con agitación. La solución de agente gelificante hidrófilo se combina con la mezcla de alcohol mezclando.

Esta composición es útil para la aplicación tópica para el tratamiento del acné u otras infecciones de la piel causadas o mediadas por *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus*.

Crema tópica

Las cremas tópicas pueden prepararse combinando los diversos componentes utilizando técnicas de mezcla convencionales. En realizaciones ejemplares, las cremas de mesilato descritas en la Tabla 17 se prepararon como sigue:

- Mezclar metilparabeno, propilparabeno y propilenglicol en un recipiente.
- Mezclar alcohol cetosteárico, Cetomacrogol 1000, ciclometicona y dimeticona en un segundo recipiente.
- Mezclar el agua, el ácido cítrico y la glicerina en un tercer recipiente.
- Mezclar la sal de mesilato de radezolid con el contenido del tercer recipiente.
- Ajustar el pH del contenido del tercer recipiente con NaOH.
- Añadir el contenido del primer recipiente al tercer recipiente.
- Añadir el contenido del segundo recipiente al tercer recipiente.
- Mezclar hasta obtener una mezcla homogénea.

EJEMPLO 7: Formulaciones tópicas en crema y gel de radezolid**Desarrollo de formulaciones tópicas en crema y gel de radezolid**

Se preparó una formulación tópica de sal de mesilato de radezolid como una solución. La solubilidad de la sal de mesilato de radezolid es de aproximadamente 18 mg/ml, o 1,8% p/p, a pH 3,5. Una solución al 1% de la sal de mesilato de radezolid era ligeramente turbia y tenía un pH de 5,4. La adición de ácido cítrico para reducir el pH a 4,0 produjo una solución clara y homogénea. Se preparó una formulación tópica de sal HCl de radezolid en forma de suspensión.

Se desarrollaron dos vehículos para la sal HCl de radezolid: uno con carbómero (un polímero aniónico que requiere un pH neutro-básico para espesar) y otro con hidroxietilcelulosa (HEC, un polímero que no tiene carga neta y es estable a pH bajos y altos). Para la sal de mesilato de radezolid, se desarrollaron un vehículo crema y un vehículo gel HEC a pH 4,0. El cribado de la formulación de las cremas se centró en el uso de ciclometicona y dimeticona como fase oleosa para proporcionar una sensación suave en la piel y cierta emoliencia. La ciclometicona es volátil, por lo que también puede contribuir a una sensación de "sequedad" poco después de la aplicación. Ambos excipientes con base en silicona se consideran de baja comedogenicidad (es decir, tendencia a obstruir los poros y favorecer la formación de puntos negros). Se evaluaron varias proporciones de ciclometicona y dimeticona para producir una sensación óptima en la piel tras la aplicación. Todas las formulaciones contenían 10% de propilenglicol como potenciador de la penetración no volátil y 2,0% de glicerina como agente hidratante. Se utilizaron parabenos para la

conservación microbiana; sin embargo, el radezolid no requiere conservantes, y también son posibles las formulaciones sin conservantes.

Se examinaron las siguientes variables para las formulaciones de radezolid:

- 5 • Composiciones tampón de citrato para pH 4,0
- Composiciones tampón de trolamina para pH 7,5
- Concentraciones de alcohol cetosteárico y cetearé-20 para cremas
- Concentraciones de ciclometicona y dimeticona para cremas
- Concentraciones de hidroxietilcelulosa para geles
- 10 • Concentración de carbómero y cantidad de trolamina para neutralizar los geles

Se desarrollaron los vehículos para formulaciones tópicas de la Tabla 16. Los ingredientes se indican en % p/p.

Tabla 16. Vehículos para formulaciones tópicas

Ingrediente	Papel	Gel celulosa 1	Gel celulosa 2	Gel Carbómero	Crema 1	Crema 2
Glicerina	Agente hidratante	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Propilenglicol	Potenciador de la penetración	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Metilparabeno	Conservante	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Propilparabeno	Conservante	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Agua	Disolvente	q.s. al 100%	q.s. al 100%	q.s. al 100%	q.s. al 100%	q.s. al 100%
Trolamina	Agente de tampón	N/A	0,075	0,70	N/A	N/A
HCl 1 N	modificador del pH	N/A	0,357	N/A	N/A	N/A
Ácido cítrico	Agente de tampón	0,105	N/A	N/A	0,105	0,105
NaOH 1 N	modificador del pH	0,52	N/A	N/A	0,52	0,52
Hidroxietilcelulosa	Espesante	1,25	1,75	N/A	N/A	N/A
Carbómero 980	Espesante	N/A	N/A	0,50	N/A	N/A
Alcohol cetosteárico	Estabilizador de emulsiones	N/A	N/A	N/A	5,0	4,0
Cetearé-20	Tensioactivo no iónico	N/A	N/A	N/A	1,0	1,0
Dimeticona	Potenciador de la cosmesis	N/A	N/A	N/A	1,0	1,0
Ciclometicona	Potenciador de la cosmesis	N/A	N/A	N/A	2,0	2,0

- 15 Se comprobó que el pH no afecta a la consistencia de los geles de celulosa. Los geles de carbómero no son compatibles con sales, tales como NaCl o CaCl₂. Todos los vehículos de la Tabla 16 resultaron estables a 40 °C durante al menos 3,5 semanas y no mostraron signos de sinéresis (*es decir*, separación del líquido de la formulación). La sal HCl de radezolid se formuló con el vehículo Cellulose Gel 2, con ligeras variaciones del mismo. La sal de mesilato de radezolid se formuló con el vehículo Gel de celulosa 2 y el vehículo Crema 2, con ligeras variaciones de
- 20 los mismos. A continuación, se desarrollaron las formulaciones tópicas de radezolid resultantes que se muestran en la Tabla 17 (con los ingredientes indicados en p/p %).

Tabla 17. Formulaciones tópicas

Ingrediente	Papel	Gel de HCl 1	Gel de HCl 2	Gel de HCl 3	Gel de mesilato 1	Gel de mesilato 2	Crema de mesilato
Sal HCl de radezolid	API	1,08	1,08	1,08	N/A	N/A	N/A
Sal de mesilato de radezolid	API	N/A	N/A	N/A	1,22	1,22	1,22
Trolamina	Agente de tampón	0,45	0,45	0,45	N/A	N/A	N/A
Ácido cítrico monohidratado	Agente de tampón	N/A	N/A	N/A	0,11	0,22	0,11
Metilparabeno	Conservante	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Propilparabeno	Conservante	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilenglicol	Potenciador de la penetración	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Glicerina	Agente hidratante	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Polisorbato 80	Emulsionante	0,01	0,01	0,01	N/A	N/A	N/A
NaCl	Sal	1,0	1,0	0,5	N/A	N/A	N/A
Natrosol HXX	Espesante	1,75	1,25	1,75	1,75	1,75	N/A
HCl 1,0 N	modificador del pH	q.s. a pH 7,5	q.s. a pH 7,5	q.s. a pH 7,5	N/A	N/A	N/A
NaOH 1,0 N	modificador del pH	N/A	N/A	N/A	q.s. a pH 7,5	q.s. a pH 7,5	q.s. a pH 7,5
Alcohol cetosteárico	Estabilizador de emulsiones	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4,0
Cetomacrogol 1000	Tensioactivo no iónico	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1,0
Ciclometicona	Potenciador de la cosmesis	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2,0
Dimeticona	Potenciador de la cosmesis	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1,0
Agua purificada	Disolvente	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100

Pruebas de estabilidad de formulaciones tópicas de radezolid

- 5 Las formulaciones de la Tabla 17 se compusieron en la escala de 250-300 g. Se estudió su estabilidad a (i) tiempo cero, (ii) 3 meses a 2-8 °C, (iii) 1 mes a 25 °C, (iv) 3 meses a 25 °C, (v) 6 meses a 25 °C, (vi) 1 mes a 40 °C, (vii) 3 meses a 40 °C, y (viii) 6 meses a 40 °C.. Los resultados de los estudios se muestran en las Figuras 5 y 6.
- 10 No hubo cambios significativos en el pH, la viscosidad, la apariencia o los ensayos de parabenos para todas las formulaciones a 1 mes a 25 °C o 40 °C. No se observaron nuevos picos significativos en las formulaciones de sal de mesilato de radezolid. Se observaron algunos picos nuevos en las formulaciones de sal HCl de radezolid, con picos más grandes a 40 °C, pero lo más probable es que estén relacionados con productos de degradación del parabeno a pH más alto, ya que también se observaron en las formulaciones del vehículo.
- 15 No hubo cambios significativos en el pH, la viscosidad, la apariencia o los ensayos de parabenos después de 3 meses a 25 °C o 40 °C. Puede haber un descenso del pH en las formulaciones de sal HCl de radezolid con temperaturas de almacenamiento más elevadas. No se observaron nuevos picos significativos en las formulaciones de sal de mesilato de radezolid. El ensayo API para las formulaciones de sal HCl de radezolid tendió a disminuir con temperaturas de almacenamiento más altas. Se observaron picos adicionales en las formulaciones de sal HCl de radezolid, pero lo más probable es que estén relacionados con productos de degradación del parabeno a pH más alto, ya que también se
- 20

observaron en las formulaciones de vehículos. La tendencia general de que las temperaturas de almacenamiento más altas dan lugar a un pH más bajo y a valores de ensayo del API más bajos para las formulaciones de sal HCl de radezolid podría estar correlacionada: una mayor disolución de la sal HCl de radezolid reduce el pH y presenta más API en solución para la degradación.

Hubo una ligera caída en la viscosidad para las formulaciones de sal HCl de radezolid a 40 °C, pero no a 25 °C. Podría haber una degradación muy leve del polímero a pH y temperatura más elevados. No hubo cambios significativos en la viscosidad de los geles de sal de mesilato de radezolid. La crema con sal de mesilato de radezolid mostró un aumento de la viscosidad, lo que es normal en las cremas durante el almacenamiento, ya que no es deseable que disminuya su viscosidad. Este procedimiento fue un poco más lento en el caso de la crema con sal de mesilato de radezolid, lo que puede deberse a que tiene excipientes de silicona en la fase dispersa (*es decir*, no contiene aceite). La crema aún estaba blanda y untable. No hubo cambios significativos en los ensayos con parabenos. No se observaron nuevos picos significativos en el ensayo API para las formulaciones de sal de mesilato de radezolid. El ensayo API para las formulaciones de la sal HCl de radezolid no mostró cambios significativos con respecto al punto temporal de 3 meses.

EJEMPLO 8: Formulaciones tópicas en crema de radezolid

Desarrollo de formulaciones tópicas en crema de radezolid

Las formulaciones de crema tópica ejemplares de radezolid de la Tabla 18 se desarrollaron y produjeron como sigue:

- Mezclar las cantidades necesarias de agua purificada, ácido cítrico anhidro y glicerina en un recipiente principal.
- Mezclar la cantidad necesaria de mesilato de radezolid en el recipiente principal hasta que se disuelva.
- Ajustar lentamente el pH del contenido del recipiente principal entre pH 3,8 y pH 4,2 utilizando una solución de hidróxido de sodio 1N mientras se mezcla.
- Mezclar las cantidades necesarias de propilenglicol, metilparabeno y propilparabeno en el recipiente de la fase de parabenos hasta que se disuelvan los parabenos.
- Añadir el contenido del recipiente de la fase parabenos al recipiente principal.
- Comenzar a calentar el recipiente principal a 60 °C mientras se mezcla.
- Añadir las cantidades necesarias de alcohol cetosteárilico, alcohol polioxil 20 cetosteárilico, ciclometicona y dimeticona al recipiente de la fase oleosa.
- Mezclar y calentar el recipiente de la fase oleosa a 60 °C.
- Añadir el contenido del recipiente de la fase oleosa al recipiente principal cuando ambos estén a 60 °C.
- Empezar a mezclar el recipiente principal con homogeneizador de alto cizallamiento.
- Enfriar el recipiente principal a 40 °C mientras se mezcla con un homogeneizador de alto cizallamiento.
- Interrumpir el funcionamiento del homogeneizador de alto cizallamiento.
- Enfriar a ≤ 30 °C mientras se mezcla.

Tabla 18. Formulaciones tópicas en crema de radezolid

Ingrediente	Calidad	Función	Crema de mesilato al 0,5 % (% p/p)	Crema de mesilato al 0,75 % (% p/p)	Crema de mesilato al 1 % (% p/p)	Crema de mesilato al 1,8 % (% p/p)
Mesilato de Radezolid	N/A	Principio activo	0,61	0,91	1,22	2,20
Propilenglicol	USP	Potenciador de la penetración	10,00	10,00	10,00	10,00
Alcohol cetosteárilico	NF	Estabilizador de emulsiones	4,00	4,00	4,00	4,00
Glicerina	USP	Agente hidratante	2,00	2,00	2,00	2,00

Ingrediente	Calidad	Función	Crema de mesilato al 0,5 % (% p/p)	Crema de mesilato al 0,75 % (% p/p)	Crema de mesilato al 1 % (% p/p)	Crema de mesilato al 1,8 % (% p/p)
Ciclometicona	NF	Potenciador Cosmesis	2,00	2,00	2,00	2,00
Polioxil 20 éter cetostearílico	NF	Estabilizador de emulsiones	1,00	1,00	1,00	1,00
Dimeticona	NF	Potenciador Cosmesis	1,00	1,00	1,00	1,00
Metilparabeno	NF	Conservante	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido cítrico anhidro	USP	Agente de tampón	0,10	0,10	0,10	0,10
Propilparabeno	NF	Conservante	0,05	0,05	0,05	0,05
Hidróxido de sodio	NF	modificador del pH	q.s. a pH 3,8 a 4,2	q.s. a pH 3,8 a 4,2	q.s. a pH 3,8 a 4,2	q.s. a pH 3,8 a 4,2
Agua purificada	USP	Disolvente	q.s. al 100% (79,09)	q.s. al 100% (78,79)	q.s. al 100% (78,48)	q.s. al 100% (77,50)

Pruebas de estabilidad de formulaciones tópicas en crema de radezolid

5 La estabilidad de las formulaciones tópicas en crema ejemplares de radezolid mostradas en la Tabla 18 se estudiaron como se muestra en las Tablas 19-27.

Tabla 19: Datos de estabilidad de la crema de mesilato al 0,5% (GLP no clínica) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en frasco de vidrio ámbar de 300 ml

Prueba	Método	Punto de tiempo	
		Inicial	4 meses
Apariencia	Visual	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino
Mesilato de radezolid: Identificación	TM-0732-01/C	Positivo	Positivo
Mesilato de radezolid: Ensayo	TM-0732-01/C	% p/p % de reiv. de etiqueta Superior 0,52 103,0 Med 0,51 102,6 Bot 0,51 102,2 Prom 0,51 102,6	% p/p % de reiv. de etiqueta Superior 0,5096 101,9 Med 0,5014 100,3 Bot 0,4930 98,6 Prom 0,5013 100,3
Uniformidad en recipiente	TM-0732-01/C	0,4%RSD	1,7%RSD
Metilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	98% Reivindicación de etiqueta
Propilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	102% Reivindicación de etiqueta	98% Reivindicación de etiqueta

Viscosidad	DVIII Reómetro CP40 Husillo 10RPM 2 minutos USP<911>	340 cP	361 cP
pH	QI-020: USP <791>	3,9	4,0
Recuento microbiano aeróbico total	QM-105: USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
Recuento total de levaduras y mohos	QM-105: USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
Límites microbianos	QM-110: USP <62>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.

Tabla 20: Datos de estabilidad de la crema de mesilato al 0,75 % (GLP no clínica) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en frasco de vidrio ámbar de 300 ml

Prueba	Método	Punto de tiempo	
		Inicial	4 meses
Apariencia	Visual	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino
Mesilato de radezolid: Identificación	TM-0732-01/C	Positivo	Positivo
Mesilato de radezolid: Ensayo	TM-0732-01/C	% p/p % de reiv. de etiqueta Superior 0,772 102,9 Med 0,760 101,3 Bot 0,767 102,3 Prom 0,766 102,2	% p/p % de reiv. de etiqueta Superior 0,751 100,1 Med 0,7552 100,7 Bot 0,7490 99,9 Prom 0,7516 100,2
Uniformidad en recipiente	TM-0732-01/C	0,8%RSD	0,4%RSD
Metilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	96% Reivindicación de etiqueta

Propilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	95% Reivindicación de etiqueta
Viscosidad	DVIII Reómetro CP40 Husillo 10RPM 2 minutos USP<911>	324 cP	332 cP
pH	QI-020: USP <791>	4,0	4,0
Recuento microbiano aeróbico total	QM-105: USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
Recuento total de levaduras y mohos	QM-105: USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
Límites microbianos	QM-110: USP <62>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.

Tabla 21: Datos de estabilidad de la crema de mesilato al 1 % (GLP no clínica) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en frasco de vidrio ámbar de 300 ml

Prueba	Método	Punto de tiempo	
		Inicial	4 meses
Apariencia	Visual	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino
Mesilato de radezolid: Identificación	TM-0732-01/C	Positivo	Positivo
Mesilato de radezolid: Ensayo	TM-0732-01/C	% p/p % de reiv. de etiqueta Superior 1,020 102,0 Med 1,021 102,1 Bot <u>1,018</u> <u>101,8</u> Prom 1,020 102,0	% p/p % de reiv. de etiqueta Superior 0,9970 99,7 Med 0,9706 97,1 Bot <u>0,9285</u> <u>92,9</u> Prom 0,9654 96,6

Uniformidad en recipiente	TM-0732-01/C	0,1%RSD	3,6%RSD
Metilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	98% Reivindicación de etiqueta
Propilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	99% Reivindicación de etiqueta
Viscosidad	DVIII Reómetro CP40 Husillo 10RPM 2 minutos USP<911>	335 cP	364 cP
pH	QI-020: USP <791>	3,7	3,8
Recuento microbiano aeróbico total	QM-105: USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
Recuento total de levaduras y mohos	QM-105: USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
Límites microbianos	QM-110: USP <62>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemoíticos.	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemoíticos.

Tabla 22: Datos de estabilidad de la crema de mesilato al 1 % (GLP no clínica) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en frasco de vidrio ámbar de 500 ml

Prueba	Método	Punto de tiempo	
		Inicial	4 meses
Apariencia	Visual	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino
Mesilato de radezolid: Identificación	TM-0732-01/C	Positivo	Positivo
Mesilato de radezolid: Ensayo	TM-0732-01/C	<u>% p/p</u>	<u>% p/p</u>
		<u>% de reiv. de etiqueta</u>	<u>% de reiv. de etiqueta</u>
		Superior 0,955 95,5	Superior 1,008 100,8
		Med 1,013 101,3	Med 1,016 101,6
		<u>Bot 1,004 100,4</u>	<u>Bot 1,025 102,5</u>
		Prom 0,991 99,1	Prom 1,014 101,4

Uniformidad en recipiente	TM-0732-01/C	3,1%RSD	0,8%RSD
Metilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	103% Reivindicación de etiqueta
Propilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	100% Reivindicación de etiqueta	102% Reivindicación de etiqueta
Viscosidad	DVIII Reómetro CP40 Husillo 10RPM 2 minutos USP<911>	366 cP	330 cP
pH	QI-020: USP <791>	3,9	3,9
Recuento microbiano aeróbico total	QM-105: USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
Recuento total de levaduras y mohos	QM-105: USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
Límites microbianos	QM-110: USP <62>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.

Tabla 23: Datos de estabilidad de la crema de mesilato al 1 % (GLP no clínica) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en frasco de vidrio ámbar de 500 ml

Prueba	Método	Punto de tiempo			
		Inicial		4 meses	
Apariencia	Visual	Crema suave de color blanco a blanquecino		Crema suave de color blanco a blanquecino	
Mesilato de radezolid: Identificación	TM-0732-01/C	Positivo		Positivo	
Mesilato de radezolid: Ensayo	TM-0732-01/C		<u>% p/p</u> <u>% de reiv. de etiqueta</u>		<u>% p/p</u> <u>% de reiv. de etiqueta</u>
		Superior	0,974 97,4	Superior	1,016 101,6
		Med	0,994 99,4	Med	1,010 101,0
		Bot	<u>0,986</u> <u>98,6</u>	Bot	<u>1,019</u> <u>101,9</u>
		Prom	0,985 98,5	Prom	1,015 101,5

Uniformidad en recipiente	TM-0732-01/C	1,0%RSD	0,5%RSD
Metilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	103% Reivindicación de etiqueta
Propilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	100% Reivindicación de etiqueta	104% Reivindicación de etiqueta
Viscosidad	DVIII Reómetro CP40 Husillo 10RPM 2 minutos USP<911>	285 cP	306 cP
pH	QI-020: USP <791>	3,8	3,8
Recuento microbiano aeróbico total	QM-105: USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
Recuento total de levaduras y mohos	QM-105: USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
Límites microbianos	QM-110: USP <62>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.

Tabla 24: Datos de estabilidad de la crema de mesilato al 1,8 % (GLP no clínica) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en frasco de vidrio ámbar de 500 ml

Prueba+D6:K3 0	Método	Punto de tiempo			
		Inicial		4 meses	
Apariencia	Visual	Crema suave de color blanco a blanquecino		Crema suave de color blanco a blanquecino	
Mesilato de radezolid: Identificación	TM-0732-01/C	Positivo		Positivo	
Mesilato de radezolid: Ensayo	TM-0732-01/C	Superior	1,822 101,2	Superior	1,750 97,2
		Med	1,823 101,3	Med	1,758 97,7
		Bot	<u>1,820</u> <u>101,1</u>	Bot	<u>1,779</u> <u>98,8</u>
		Prom	1,822 101,2	Prom	1,762 97,9

Uniformidad en recipiente	TM-0732-01/C	0,1%RSD	0,8%RSD
Metilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101% Reivindicación de etiqueta	102% Reivindicación de etiqueta
Propilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	99% Reivindicación de etiqueta	100% Reivindicación de etiqueta
Viscosidad	DVIII Reómetro CP40 Husillo 10RPM 2 minutos USP<911>	324 cP	296 cP
pH	QI-020: USP <791>	3,6	3,6
Recuento microbiano aeróbico total	QM-105: USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
Recuento total de levaduras y mohos	QM-105: USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g

Tabla 25: Datos de estabilidad de la crema de mesilato al 1,8 % (GLP no clínica) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en frasco de vidrio ámbar de 500 ml

Prueba	Método	Punto de tiempo					
		Inicial			4 meses		
Apariencia	Visual	Crema suave de color blanco a blanquecino			Crema suave de color blanco a blanquecino		
Mesilato de radezolid: Identificación	TM-0732-01/C	Positivo			Positivo		
Mesilato de radezolid: Ensayo	TM-0732-01/C		<u>% p/p</u>	<u>% de reiv. de etiqueta</u>		<u>% p/p</u>	<u>% de reiv. de etiqueta</u>
		Superior	1,824	101,3	Superior	1,744	96,9
		Med	1,821	101,2	Med	1,740	96,7
		<u>Bot</u>	<u>1,833</u>	<u>101,8</u>	<u>Bot</u>	<u>1,734</u>	<u>96,3</u>
		Prom	1,826	101,2	Prom	1,739	96,6
Uniformidad en recipiente	TM-0732-01/C	0,3%RSD			0,3%RSD		
Metilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	101%	Reivindicación	de	102%	Reivindicación	de
		etiqueta			etiqueta		

Propilparabeno: Ensayo	TM-0732-01/C	100% Reivindicación de etiqueta	100% Reivindicación de etiqueta
Viscosidad	DVIII Reómetro CP40 Husillo 10RPM 2 minutos USP<911>	309 cP	303 cP
pH	QI-020: USP <791>	3,4	3,4
Recuento microbiano aeróbico total	QM-105: USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
Recuento total de levaduras y mohos	QM-105: USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
Límites microbianos	QM-110: USP <62>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y bacilos Gram negativos clínicamente significativos y <i>Streptococcus spp</i> beta-hemolíticos.

Tabla 26. Datos de estabilidad para crema de mesilato al 0,75% (BPL no clínicas) almacenada a 25 °C y 60% de humedad relativa en un tubo de aluminio laminado de 60 g

Prueba	Tiempo (meses)			
	Inicial ^a	1	2	3
Apariencia	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino
Radezolid: Identificación	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Radezolid: Ensayo	Media: 102,2 % Reivindicación de la etiqueta	Media: 99,9 % Reivindicación de la etiqueta	Media: 105,5% Reivindicación de la etiqueta	Media: 102,1% Reivindicación de la etiqueta
	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta
Radezolid: Sustancias relacionadas	No probado	No probado	No probado	No probado
Uniformidad en el recipiente	0,8 RSD	2,6 RSD	2,7 RSD	0,2 RSD

Prueba	Tiempo (meses)			
	Inicial ^a	1	2	3
Metilparabeno	101 % Reivindicación de la etiqueta	96 % Reivindicación de la etiqueta	104 % Reivindicación de la etiqueta	100 % Reivindicación de la etiqueta
Propilparabeno	101 % Reivindicación de la etiqueta	95 % Reivindicación de la etiqueta	103 % Reivindicación de la etiqueta	98 % Reivindicación de la etiqueta
Viscosidad	324 cP	332	442	343
pH	4,0	4,0	4,0	4,1
Recuento total de microbios aeróbicos	<100 CFU/g	No probado	No probado	No probado
Recuento total de levaduras y mohos	<100 CFU/g	No probado	No probado	No probado
Límites microbianos	Ausencia de <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y bacilos gramnegativos y <i>Streptococcus spp.</i> betahemolíticos clínicamente significativos .	No probado	No probado	No probado

Tabla 27. Datos de estabilidad para crema de mesilato al 0,75% (BPL no clínicas) almacenada a 40 °C y 75% de humedad relativa en un tubo de aluminio laminado de 60 g

Prueba	Tiempo (meses)			
	Inicial ^a	1	2	3
Apariencia	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino	Crema suave de color blanco a blanquecino
Radezolid: Identificación	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Radezolid: Ensayo	Media: 102,2 % Reivindicación de la etiqueta	Media: 99,0 % Reivindicación de la etiqueta	Media: 105,8 % Reivindicación de la etiqueta	Media: 101,6 % Reivindicación de la etiqueta
	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta	Individual: 80,0 a 120,0% Reivindicación de la etiqueta
Radezolid: Sustancias relacionadas	No probado	No probado	No probado	No probado
Uniformidad en el recipiente	0,8 RSD	1,8 RSD	0,7 RSD	0,6 RSD
Metilparabeno	101 % Reivindicación de la etiqueta	94 % Reivindicación de la etiqueta	103 % Reivindicación de la etiqueta	99 % Reivindicación de la etiqueta

Prueba	Tiempo (meses)			
	Inicial ^a	1	2	3
Propilparabeno	101 % Reivindicación de la etiqueta	92 % Reivindicación de la etiqueta	102 % Reivindicación de la etiqueta	99 % Reivindicación de la etiqueta
Viscosidad	324 cP	324 cP	324 cP	324 cP
pH	4,0	4,0	4,0	4,0
Recuento total de microbios aeróbicos	<100 CFU/g	No probado	No probado	No probado
Recuento total de levaduras y mohos	<100 CFU/g	No probado	No probado	No probado
Límites microbianos	Ausencia de <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y bacilos gramnegativos y <i>Streptococcus spp.</i> betahemolíticos clínicamente significativos .	No probado	No probado	No probado

Los resultados para el Radezolid: Ensayo, el Radezolid: Las pruebas de Sustancias Relacionadas, la Uniformidad en el Recipiente, el Metilparabeno y el Propilparabeno de las Tablas 19-27 se obtuvieron con el procedimiento TM-0732-01/C. El procedimiento TM-0732-01/C es un procedimiento de HPLC en fase inversa a 30 °C utilizando una columna C18 (Waters Symmetry Shield RP18, 3,5 µm, 4,6 × 100 mm) y una fase móvil binaria de (A) ácido fórmico al 0,1% en agua y (B) ácido fórmico al 0,1% en metanol a un caudal de 1,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 µl y las muestras se inyectaron a temperatura ambiente. El programa de gradiente aumentó linealmente la cantidad de fase móvil B del 15% (inicial) al 100% (final) en 16 minutos. A continuación, la bomba se mantuvo al 100% de la fase móvil B durante 2 minutos antes de volver a las condiciones isocráticas iniciales. Tras volver a las condiciones iniciales, se dejó que el sistema se equilibrara durante al menos 7 minutos antes de realizar la siguiente inyección. La detección para este procedimiento fue por UV a 270 nm utilizando una longitud de onda de referencia de 380 nm. El flujo del automuestreador fue 1:1 agua: acetonitrilo. El tiempo de inicio del gradiente puede ajustarse en función del volumen de permanencia del sistema HPLC utilizado y del tiempo de elución del pico de mesilato de radezolid. Este procedimiento es capaz de detectar y cuantificar 0,02 y 0,05 % p/p de impurezas, respectivamente.

El diluyente para las muestras y el estándar se preparó combinando 850 ml de agua, 150 ml de acetonitrilo y 1,0 ml de ácido fórmico. El estándar de radezolid HCl fue de 0,5 mg/ml en diluyente. Si no se disolvían completamente con la mezcla por inversión y sonicación, se añadían unas gotas de ácido fórmico para facilitar la disolución. El estándar LOQ de radezolid fue de 0,05 p/p% (0,25 µg/ml) en diluyente. Las muestras de mesilato de radezolid se prepararon a concentraciones de 0,56 mg/ml en diluyente. Si no se disolvían completamente con la mezcla por inversión y sonicación, se añadían unas gotas de ácido fórmico para facilitar la disolución.

La identidad del radezolid se confirmó si el pico principal en el cromatograma de la muestra correspondía al tiempo de retención del pico producido por el material de referencia dentro de ± 2,5%. El tiempo de retención previsto para el radezolid es de 5,05 minutos y el tiempo de retención relativo es de 1,00.

La cuantificación de mesilato de radezolid se realizó mediante calibración estándar externa. El factor de calibración se calculó del siguiente modo:

$$\text{Factor de Calibración (CF)} = \frac{A_{\text{m}}}{C_{\text{muestr}} \times P_{\text{m}}}$$

donde A_{Std} es el área del pico de radezolid en la solución estándar, $Conc_{Std}$ es la concentración de radezolid ($\mu\text{g/ml}$) en la solución estándar, y P_{Std} es la pureza de radezolid (%) en el estándar. A continuación, se determinó el contenido de radezolid (% p/p) del siguiente modo:

5

$$\text{Contenido RX-1741 (\% p/p)} = \frac{A_{Ex-1741} \times 100}{Conc_{smp} \times CF} \times \frac{MW_{Ex-1741Mesilato}}{MW_{Ex-1741HCl}}$$

10

donde $A_{RX-1741}$ es el área del pico de radezolid en la solución de muestra, $Conc_{smp}$ es la concentración de radezolid en la solución de muestra ($\mu\text{g/ml}$), CF es el factor de calibración ($\text{área}/\mu\text{g}$), $MW_{RX-1741Mesilato}$ es 534,56 g/mol, y $MW_{RX-1741HCl}$ es 474,92 g/mol. El contenido de radezolid puede corregirse a base libre de agua y solvente de la siguiente manera:

$$\frac{RX-1741 \% \text{ p/p (ya sea mesilato o HCl, como es)} \times 100}{100 - [\text{contenido de agua (\% p/p)} + \text{contenido de disolvente total (\% p/p)}]}$$

15

La cuantificación de impurezas relacionadas se realizó mediante factores de respuesta relativa (FRR) al estándar externo de mesilato de radezolid. El contenido de impurezas se determinó del siguiente modo:

$$\text{Contenido de impureza (\% p/p)} = \frac{A_{imp} \times 100}{Conc_{smp} \times RRF \times CF}$$

20

donde A_{imp} es el área del pico de la impureza, $Conc_{smp}$ es la concentración de la muestra (mg/ml), RRF es el Factor de Respuesta Relativa para la impureza, y CF es el factor de calibración del radezolid ($\text{área}/\text{mg}$).

25

Las demás pruebas de las Tablas 19-27 se realizaron de acuerdo con la USP. Por ejemplo, las pruebas de las tablas 19-27 se realizaron de acuerdo con "Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests" en 2016 USP <61>; "Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms" in 2016 USP <62>; "pH" en 2016 USP <791>; y "Viscosity - Rotational Methods" en 2016 USP <912>, el contenido de todo lo anterior se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

EJEMPLO 9: Estudios de difusión celular de Franz para formulaciones tópicas de radezolid

30

La tasa y extensión de la permeación cutánea *in vitro* de las formulaciones tópicas de la Tabla 17 en y a través de la piel intacta de cadáver humano se estudió usando un sistema de celda de difusión Franz.

Resumen experimental

35

Las condiciones analíticas de cromatografía líquida de alta presión ("HPLC") desarrolladas en un HPLC Agilent 1200 con un detector de longitud de onda variable ("VWD") para analizar radezolid fueron las descritas en la Tabla 28.

Tabla 28. Condiciones de HPLC utilizadas para la detección de Radezolid

Instrumento:	Agilent 1200 VWD con bomba cuadrática	
Columna:	Eclipse C8: tamaño de poro de 5 μm , dimensiones de 4,6 $\times$ 150 mm	
Fase móvil:	A: Agua (calidad HPLC) con 0,1% de ácido fórmico	
	B: Metanol (calidad HPLC) con 0,1% de ácido fórmico	
Gradiente:	Tiempo (minutos):	%B
	0	10%

	2	10%
	6	95%
	6,5	95%
Caudal:	1.0 mL/min	
Temperatura de columna:	30 °C	
Detección de UV:		
Vol Inyección :	30 µl	
Tiempo de retención:	HCL y sal de mesilato: aproximadamente 5,55 minutos	

Los reactivos de la Tabla 29 se utilizaron durante el transcurso del estudio.

Tabla 29. Reactivos utilizados durante el estudio

	Suministrador	Catálogo #	Lot #
Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	Calidad Biológica	119-069-491	721143
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Macron	2969-08	0000095948
Metanol (MeOH)	Alfa Aesar	22909	X09A921
Ultimata Gold XR	Perkin Elmer	6013119	79-12511
Agua tritiada	Perkin Elmer	Net001B001	2046527
Agua (HPLC)	EMD	WX0008-1	55183
Ácido fórmico	Fluka	56302	BCBM7881V

- 5 Se adquirió piel humana intacta de cadáver en el New York Firefighters Tissue Bank (NY, NY). La piel fue dermatomizada por el banco de tejidos hasta un grosor aproximado de 500 µm y recogida de la parte posterior del torso. La información sobre el donante facilitada por el banco de tejidos era: Blanco, hombre, edad: 59, COD: cardiomegalia, zona donante: torso posterior. El ID# del donante del banco de tejidos era: WM092114. Una vez recibida la piel del banco de tejidos, se almacenó congelada a -20 °C hasta la mañana del experimento. Antes de su uso, se sacó la piel del congelador y se dejó descongelar completamente a temperatura ambiente. Durante el experimento sólo se utilizaron zonas de la piel visualmente intactas.

15 Basándose en los resultados de los estudios de solubilidad, se eligió un fluido receptor de solución salina tamponada con fosfato ("PBS") a pH 5,5 con 0,01% en peso de NaN₃ (añadido como conservante). Se demostró que la solubilidad de los activos en el fluido receptor era de aproximadamente 15 µg/ml para la sal de mesilato y >100 µg/ml para la sal de HCl, ambas suficientes para mantener las condiciones de sumidero para el estudio de flujo. La solución receptora se preparó a un pH adecuado y la desgasificación se llevó a cabo filtrando el fluido receptor a través de una membrana ZapCap CR de 0,2 µm mientras se hacía el vacío.

20 Para el experimento se utilizaron células de difusión Franz hechas a medida con un volumen receptor de 3,3 ml. La superficie de difusión disponible en la piel para cada célula es de 0,55 cm². El fluido receptor se mantiene a 32 °C durante el experimento mediante un calefactor de bloque seco con agitación y el fluido se agita continuamente con una barra agitadora. A continuación se describen los pasos de ensamblaje de las células de difusión:

- 25 1. La piel del cadáver se sacó del congelador y se dejó descongelar en una campana de bioseguridad durante 30 minutos. La piel se descongeló completamente antes de abrir el empaque.
- 30 2. La piel del cadáver se sacó del empaque y se colocó en la encimera de la campana de bioseguridad con el estrato córneo hacia arriba. Se secó la piel con una toallita Kimwipe, se roció con PBS fresco y se volvió a secar. Este procedimiento se repitió 3 veces más para eliminar cualquier residuo presente en la piel.
3. A continuación, se llenaron los pocillos receptores con el fluido receptor desgasificado y se añadió una barra agitadora recubierta de teflón a cada pocillo receptor.
4. Se examinó la piel descongelada del cadáver y sólo se utilizaron zonas con un grosor uniforme y sin daños visibles en la superficie.
5. La piel se cortó en cuadrados de aproximadamente 2 cm × 2 cm.
- 35 6. La pieza de piel se centró en las células donantes, con el estrato córneo (SC) hacia arriba.

7. La piel volvió a centrarse y los bordes se aplanaron. A continuación, se alinearon los pocillos del donante y del receptor y se sujetaron con una pinza.

8. Se añadió líquido receptor adicional cuando fue necesario. Las burbujas de aire presentes se eliminaron inclinando la cubeta, lo que permitió que el aire saliera por el orificio de muestreo.

9. A continuación, las células de difusión se colocaron en los calentadores de bloque seco de agitación y se dejaron rehidratar durante 20 minutos a partir del fluido receptor. Los bloques calefactores se mantuvieron a 32 °C durante todo el experimento con agitación continua.

10. Transcurridos 20 minutos, se examinó la superficie de la piel. Si la piel está húmeda o muestra signos de "sudoración", se considera que el SC está comprometido. No se identificaron trozos de piel comprometidos.

Una vez montadas las células y dejada hidratar la piel durante 20 minutos, se comprobó la integridad de la barrera de cada sección de piel mediante una prueba de agua tritiada antes de dosificar la formulación en la piel.

1. Se añadió una alícuota de 150 µl de agua tritiada (enriquecida con 25 µCi de agua/10 ml de agua) a cada pocillo donante de FDC.

2. Transcurridos 5 minutos, se retiró el agua tritiada de los pocillos donantes y se secó la piel dando golpecitos con una toallita Kimwipe.

3. Los pocillos receptores se agitaron durante 1 hora más después de retirar el fluido donante tritiado.

4. Tras 1 hora de agitación, se tomó una muestra alícuota de 300 µl de cada pocillo receptor. El fluido receptor restante se desechó y se sustituyó por PBS fresco (en el estudio de la integridad de la membrana sólo se utiliza PBS en el fluido receptor).

5. Se añadieron 600 µl de cóctel de centelleo (Ultima Gold XR) a cada alícuota de muestra.

6. A continuación, se midió el contenido de tritio de la alícuota del pocillo receptor utilizando un contador de centelleo líquido ("LSC").

7. Una vez finalizado el análisis del LSC, se analizaron los resultados. Se descartaron todos los FDC que mostraban un flujo de agua anómalamente elevado. Todas las células estaban por debajo de este valor de corte para este experimento.

8. A continuación, los FDC se clasificaron de acuerdo con el flujo de agua H³ (es decir, la cantidad de tritio que pasó al pocillo receptor). A continuación, los FDC se distribuyeron de forma que a cada formulación se le asignaran FDC con valores medios de flujo de agua tritiada casi equivalentes.

9. Una vez finalizado el estudio de comprobación de la integridad de la membrana, se sustituyó todo el volumen de la cámara receptora por el fluido receptor.

Una vez completada la prueba de integridad de la membrana, y clasificadas las células adecuadamente, se aplicaron las formulaciones al estrato córneo de la piel. Para este estudio se utilizó un régimen de dosis única. Los artículos de ensayo se aplicaron en dosis de 5 µl sobre la piel utilizando una pipeta Nichiryo de desplazamiento positivo. A continuación, las formulaciones se extendieron por la superficie de la piel utilizando una varilla de vidrio. Las células donantes se dejaron sin tapar durante el experimento. La dosis de radezolid por célula se muestra en la Tabla 30. La dosis de radezolid asume una gravedad específica de 1,0 para la formulación.

Tabla 30. Concentración de sal de radezolid y dosis de radezolid por célula para cada formulación

Formulación	% p/p Sal de radezolid	Dosis nominal de formulación por célula	Dosis de sal de radezolid por célula
Gel de HCl 1	1,08	5 µL	98,2 µg/cm ²
Gel de HCl 2	1,08	5 µL	98,2 µg/cm ²
Gel de HCl 3	1,08	5 µL	98,2 µg/cm ²
Gel de mesilato 1	1,22	5 µL	110,91 µg/cm ²
Gel de mesilato 2	1,22	5 µL	110,91 µg/cm ²
Crema de mesilato	1,22	5 µL	110,91 µg/cm ²

A las 4, 8 y 24 horas, se extrajo una alícuota de muestra de 300 µl de los pocillos receptores utilizando una jeringa inyectora graduada tipo Hamilton. Se añadió medio receptor fresco para sustituir la alícuota de muestra de 300 µl. A continuación, las muestras se filtraron con una placa de membrana filtrante GHP de 0,2 µm.

A las 24 horas, se lavó la piel con PBS/etanol y luego se limpió con KimWipes empapadas en PBS/etanol. Tras limpiar los restos de formulación y secar la piel a golpecitos con KimWipes, se retiró la cinta adhesiva del estrato córneo tres veces, cada una de ellas aplicando cinta de celofán sobre la piel con una presión uniforme y retirándola.

Después de retirar la piel con cinta adhesiva, se separó la epidermis de cada pieza del tejido dérmico subyacente utilizando unas pinzas. Se recogieron los tejidos epidérmico y dérmico y se colocaron en viales de vidrio de borosilicato de 4 ml. Una vez separados todos los trozos de piel, se añadieron 2 ml del disolvente de extracción (DMSO puro) a cada vial. A continuación, se dejaron incubar los viales durante 24 horas a 32 °C con agitación suave. Transcurridas 24 horas, se tomaron alícuotas de la muestra y se filtraron con la placa filtrante de membrana GHP de 0,20 µm.

Las alícuotas de las muestras se analizaron utilizando el procedimiento analítico descrito anteriormente. Las muestras se almacenaron congeladas (a -20 °C) antes del análisis para evitar cualquier degradación no deseada de los activos.

Resultados

Los resultados de la dosis administrada utilizando las seis réplicas, incluyendo los valores atípicos, se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31. Dosis administradas de radezolid (µg/cm²) (incluyendo los valores atípicos)

Tiempo	Gel de HCl 1	Gel de HCl 2	Gel de HCl 3	Gel mesilato 1	Gel mesilato 2	Crema de mesilato
4 horas	0,846 ± 0,148	0,726 ± 0,155	0,462 ± 0,156	0,461 ± 0,134	0,378 ± 0,066	0,660 ± 0,175
8 horas	1,691 ± 0,361	1,245 ± 0,216	0,798 ± 0,272	0,788 ± 0,261	0,657 ± 0,152	1,081 ± 0,368
24 horas	3,389 ± 0,776	2,781 ± 0,743	1,602 ± 0,587	1,744 ± 0,687	1,274 ± 0,307	1,825 ± 0,589
Epidermis	0,124 ± 0,015	0,106 ± 0,021	0,125 ± 0,018	0,467 ± 0,057	0,545 ± 0,087	2,631 ± 0,466
Dermis	0,332 ± 0,034	0,310 ± 0,027	0,296 ± 0,039	0,400 ± 0,027	0,352 ± 0,027	0,771 ± 0,127

La Figura 7 muestra gráficamente la dosis administrada comparativa de la Tabla 31 de las diferentes formulaciones para administración transdérmica y dérmica.

Los resultados de la dosis administrada utilizando las seis réplicas, excluyendo los valores atípicos, se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32. Dosis administradas de radezolid (µg/cm²) (excluidos los valores atípicos)

Tiempo	Gel de HCl 1	Gel de HCl 2	Gel de HCl 3	Gel mesilato 1	Gel mesilato 2	Crema de mesilato
4 horas	0,846 ± 0,148	0,726 ± 0,155	0,315 ± 0,062	0,461 ± 0,134	0,378 ± 0,066	0,660 ± 0,175
8 horas	1,691 ± 0,361	1,245 ± 0,216	0,548 ± 0,126	0,788 ± 0,261	0,657 ± 0,152	1,082 ± 0,368
24 horas	3,389 ± 0,776	2,781 ± 0,743	1,067 ± 0,285	1,744 ± 0,687	1,274 ± 0,307	1,825 ± 0,589
Epidermis	0,124 ± 0,015	0,086 ± 0,005	0,125 ± 0,018	0,467 ± 0,057	0,545 ± 0,087	2,631 ± 0,466
Dermis	0,332 ± 0,034	0,310 ± 0,027	0,296 ± 0,039	0,400 ± 0,027	0,352 ± 0,027	0,771 ± 0,127

La Figura 8 muestra gráficamente la dosis administrada comparativa de la Tabla 32 de las diferentes formulaciones para administración transdérmica y dérmica.

En general, es preferible tener alguna pero no demasiada biodisponibilidad en el fluido receptor para minimizar la carga sistémica (*es decir*, plasmática). En general, la presencia de fármaco en la capa de la dermis demuestra la capacidad del fármaco para alcanzar el lugar de acción. El Gel HCl 1 y el Gel HCl 2 administraron más radezolid por vía transdérmica que el Gel HCl 3. Las formulaciones de HCl presentaban niveles significativos de fármaco en la fase receptora y escasos en la dermis o la epidermis, debido potencialmente al transporte folicular, lo que podría suponer un problema para el transporte a los folículos bloqueados. Aunque el Gel de mesilato 1, el Gel de mesilato 2 y la Crema de mesilato administraron estadísticamente cantidades similares de radezolid por vía transdérmica, la Crema de mesilato administró más radezolid en la piel que el Gel de mesilato 1 y el Gel de mesilato 2. La Crema de mesilato demuestra un buen equilibrio entre la cantidad de fármaco administrado en la fase receptora en comparación con la dermis y la epidermis.

EJEMPLO 10: Uso de radezolid para el tratamiento de infecciones cutáneas

El tratamiento con una variedad de formulaciones tópicas de radezolid puede usarse como un procedimiento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de diversas afecciones causadas o mediadas por diversos patógenos microbianos sensibles al radezolid. Las afecciones incluyen infecciones de la piel y tejidos blandos (por ejemplo, impétigo, rosácea, conjuntivitis bacteriana, otitis externa, foliculitis e infecciones locales de heridas), acné, profilaxis nasal nosocomial o por portadores de estafilococos y otras infecciones bacterianas tal como la vaginosis bacteriana. Los patógenos microbianos sensibles al radezolid son *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis* y *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina).

Formulaciones propuestas

Para infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, colonización nasal y acné, el radezolid se formula como una forma de dosificación semisólida tópica (*por ejemplo*, pomada, crema, loción, solución, espuma o gel) para aplicaciones cutáneas tópicas.

El Radezolid se formula en cremas o espumas de aplicación intravaginal para tratar la vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis*.

Las composiciones típicas que pueden utilizarse incluyen de 0,1 a 1500 mg de radezolid.

Modo de administración y duración del tratamiento (intervalos previstos con base en la posible eficacia)

Para el acné, se prevé la aplicación tópica 1-2 veces al día durante 4 - 12 semanas.

Para infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus*/MRSA (*por ejemplo*, impétigo, rosácea, conjuntivitis bacteriana, otitis externa, foliculitis e infecciones locales de heridas), se prevé la aplicación tópica 1-2 veces al día durante días a 2 semanas.

Para la profilaxis nasal nosocomial o de portadores de estafilococos, incluyendo SARM, se prevé la aplicación tópica 1-2 veces al día durante 3-7 días.

Para la vaginosis bacteriana/vaginitis, se prevé la administración intravaginal 1-2 veces al día durante 3-7 días.

Punto final del tratamiento

Para el acné, el criterio de valoración es la eliminación o reducción material de las lesiones inflamatorias y/o no inflamatorias.

Para piel y tejidos blandos no complicados, el criterio de valoración es la resolución de todos los signos y síntomas clínicos de infección (*por ejemplo*, eritema, costras, ardor/picazón, prurito, etc.).

Para la profilaxis nasal nosocomial o de portadores de estafilococos, incluyendo el SARM, el criterio de valoración es un cultivo negativo.

Para la vaginosis bacteriana/vaginitis, el criterio de valoración es la resolución de todos los signos y síntomas clínicos

de infección (*por ejemplo*, reversión de los criterios de AMSEL, flujo vaginal, olor, ardor/picazón, $\text{pH} \leq 4,5$ y eliminación de célula(s) clave).

Los procedimientos divulgados son suficientes para alcanzar los fines propuestos.

5

EQUIVALENTES

El alcance de la invención se indica por tanto mediante las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior, y todos los cambios que entran dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones pretenden incluirse en las mismas.

10

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica que comprende:
 radezolid, o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables; y

5 un potenciador de la penetración.
2. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que el potenciador de la penetración se selecciona del grupo que
10 consiste en propilenglicol, hexilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, etanol, isopropanol, ácido oleico, laurocapram, d-limoneno, acetato de etilo y mezclas de los mismos.
3. La formulación tópica de la reivindicación 1 que comprende además:

15 un estabilizador de emulsión;
 un agente hidratante;
 un potenciador de la cosmesis;
 un conservante;
 un agente de tampón;
20 un modificador del pH; y
 agua.
4. La formulación tópica de la reivindicación 1, que comprende además un agente humectante.
- 25 5. La formulación tópica de la reivindicación 4, en la que el agente hidratante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, urea, ácido láctico, ácido glicólico, ácido hialurónico, ácido carboxílico de pirrolidona y mezclas de los mismos.
6. La formulación tópica de la reivindicación 1, que comprende además un conservante.
30
7. La formulación tópica de la reivindicación 6, en la que el conservante se selecciona del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, ácido benzoico, benzoato sódico, sorbato potásico y mezclas de los mismos.
- 35 8. La formulación tópica de la reivindicación 1, que comprende además un modificador del pH.
9. La formulación tópica de la reivindicación 1, que comprende además un agente de tampón.
- 40 10. La formulación tópica de la reivindicación 9, en la que el agente de tampón se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido bórico, trolamina, amoníaco, Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. La formulación tópica de la reivindicación 1, que comprende además un potenciador de la cosmesis.
- 45 12. La formulación tópica de la reivindicación 11, en la que el potenciador de la cosmesis es un potenciador de la cosmesis con base en silicona seleccionado del grupo que consiste en ciclometicona, dimeticona y mezclas de los mismos.
13. La formulación tópica de la reivindicación 1, que comprende además un estabilizador de emulsión.
50
14. La formulación tópica de la reivindicación 13, en la que el estabilizador de la emulsión se selecciona del grupo que consiste en alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, estearato de propilenglicol, polioxil 20 éter cetostearílico y mezclas de los mismos.
- 55 15. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que la formulación tópica tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5.

16. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que el radezolid es una sal de mesilato de radezolid.

17. Una formulación tópica que comprende aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 % en peso de sal de mesilato de radezolid, aproximadamente 7,5 a aproximadamente 15 % en peso de propilenglicol, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 % en peso de alcohol cetosteárico, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % en peso de glicerina, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 % en peso de ciclometicona, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 % en peso de polioxil 20 cetosteáril éter, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 % en peso de dimeticona, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0% en peso de ácido cítrico anhidro, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% en peso de propilparabeno, q.s.

NaOH a aproximadamente pH 3,8 a 4,2, y q.s. agua purificada al 100 %.

18. La formulación tópica de la reivindicación 1, en la que la formulación tópica se presenta en forma de crema.

19. La formulación tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento de una infección cutánea causada o mediada por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, o *Staphylococcus aureus* (incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)).

20. La formulación tópica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de una infección cutánea, en la que la infección cutánea se selecciona de acné vulgar, rosácea, impétigo, otitis externa, conjuntivitis bacteriana y vaginosis bacteriana.

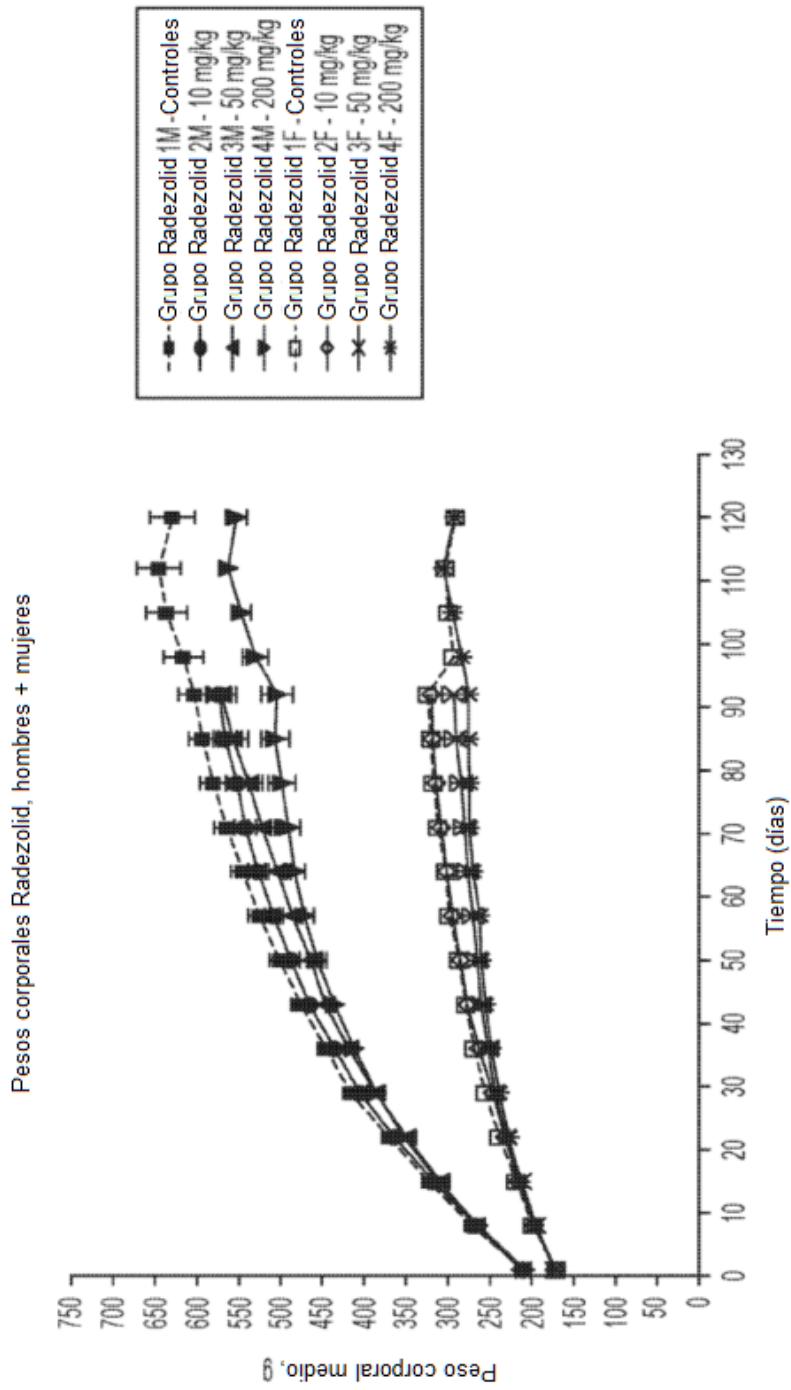


FIG. 1

Pesos Corporales Linezolid, hombres + mujeres

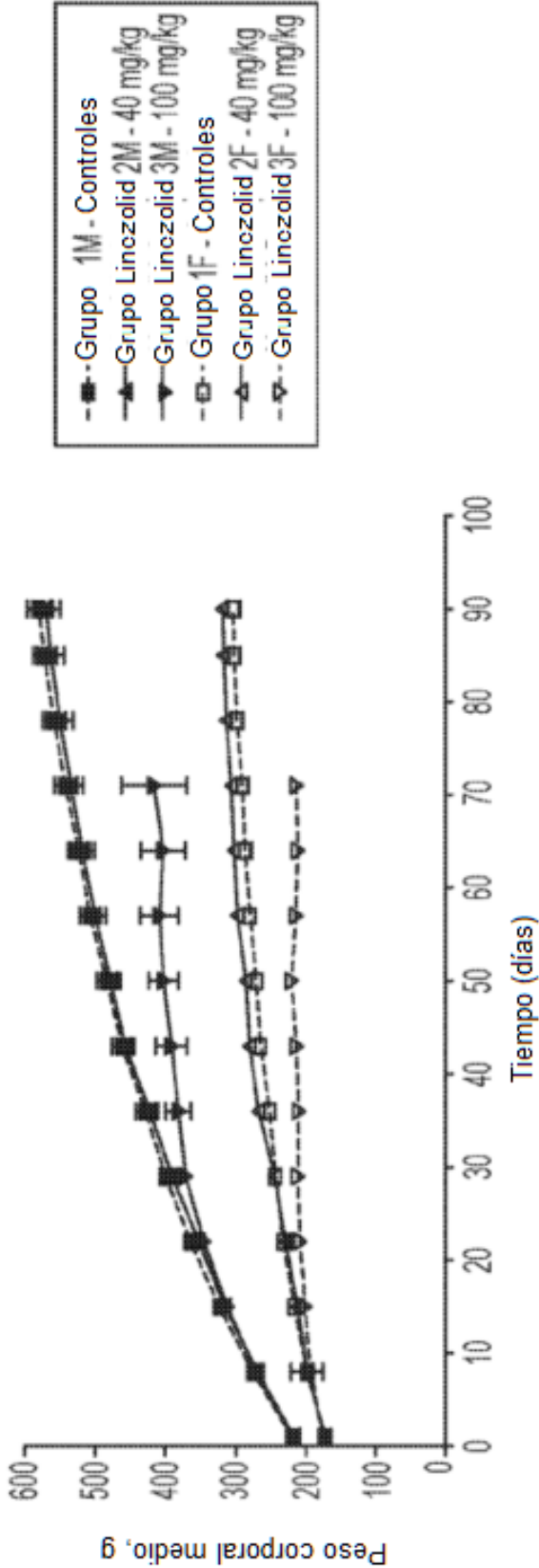


FIG. 2

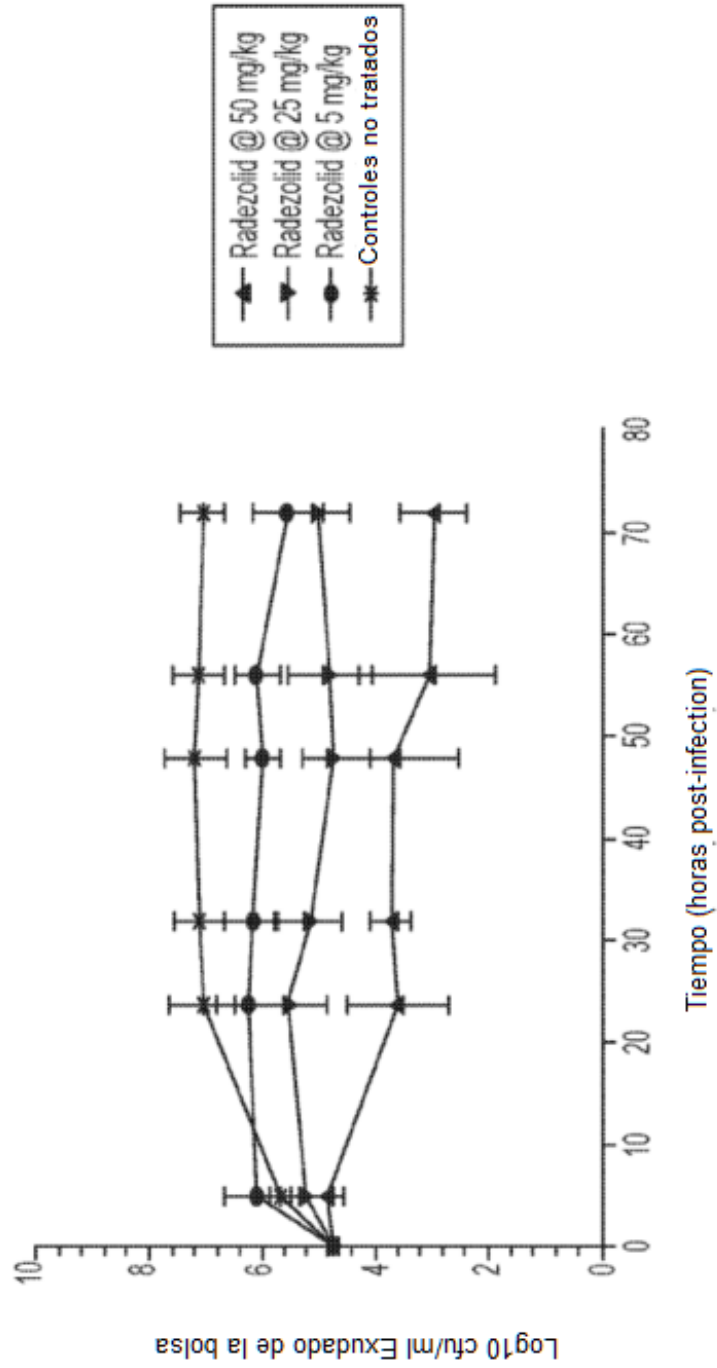


FIG. 3

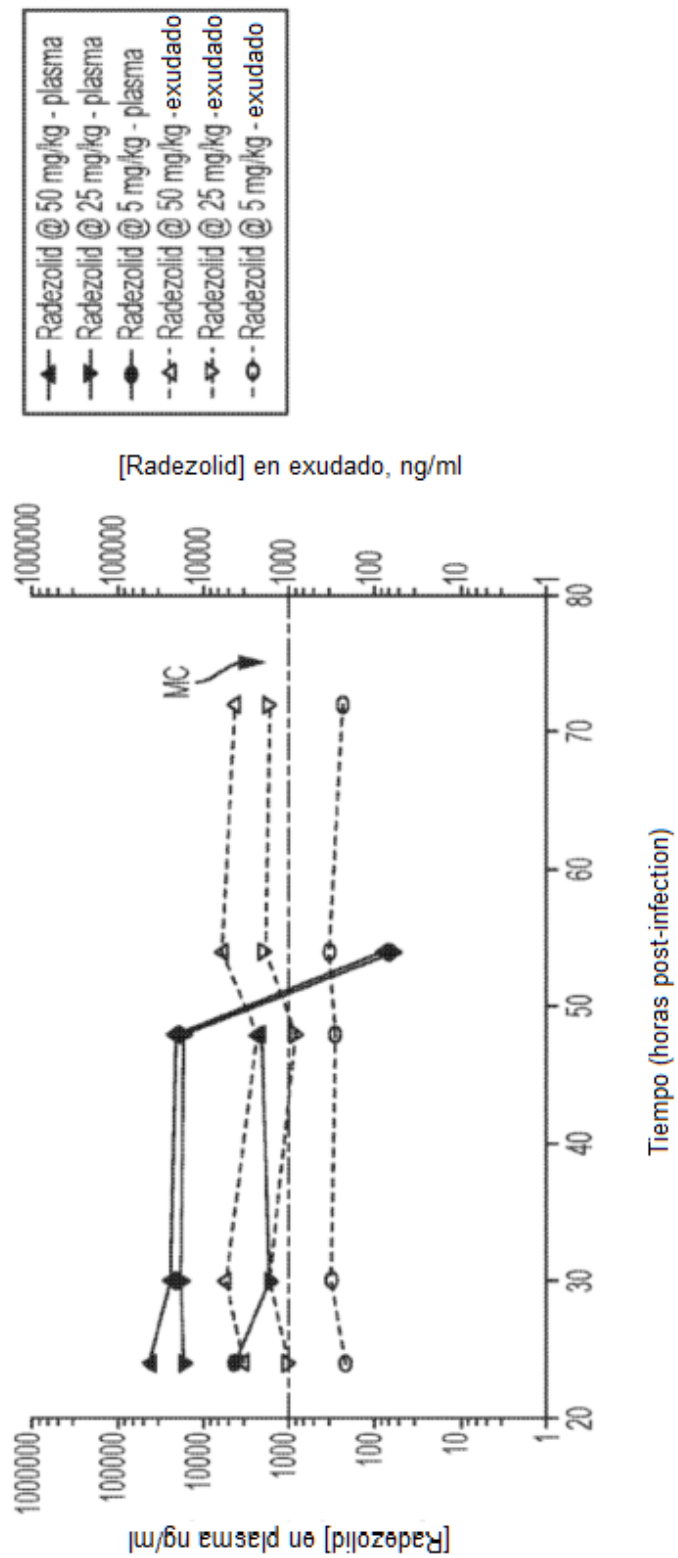


FIG. 4

Condiciones	Gel Miselato 1				Gel Miselato 2				Gel Miselato 3			
	API %	pH	Viscosidad (cP)	Apariencia	API %	pH	Viscosidad (cP)	Apariencia	API %	pH	Viscosidad (cP)	Apariencia
Tiempo Zero	101,1	7,41	28.400	Gel homogéneo entre blanco y blanquecino	100,0	7,26	9.100	Gel homogéneo entre blanco y blanquecino	99,9	7,27	28.600	Gel homogéneo entre blanco y blanquecino
3 meses, 25°C	100,1	7,41	N/A	Sin Cambio.	100,2	7,40	N/A	Sin Cambio.	99,7	7,35	N/A	Sin Cambio.
1 mes, 25°C	98,5*	7,40	27.500	Sin Cambio.	99,0*	7,29	9.400	Sin Cambio.	98,9*	7,31	28.800	Sin Cambio.
3 meses, 25°C	98,2	7,35	26.100	Sin Cambio.	98,9	7,27	9.900	Sin Cambio.	98,7	7,26	26.500	Sin Cambio.
6 meses, 25°C	98,1	7,36	26.800	Sin Cambio.	98,5	7,24	9.200	Sin Cambio.	99,1	7,28	26.800	Sin Cambio.
1 mes, 40°C	98,5*	7,36	26.400	Sin Cambio.	99,0*	7,25	9.700	Sin Cambio.	98,9*	7,21	27.900	Sin Cambio.
3 meses, 40°C	96,9	7,15	27.700	Sin Cambio.	96,5	7,19	9.600	Sin Cambio.	96,6	7,14	27.800	Sin Cambio.
6 meses, 40°C	97,1	7,25	24.300	Sin Cambio.	96,4	7,20	8.500	Sin Cambio.	98,2	7,13	24.900	Sin Cambio.

*Nuevos picos observados a aproximadamente 0,24-0,60 area % con respecto al pico principal

FIG. 5

Condiciones	Gel Miselato 1				Gel Miselato 2				Gel Miselato 3			
	API %	pH	Viscosidad (cP)	Apariencia	API %	pH	Viscosidad (cP)	Apariencia	API %	pH	Viscosidad (cP)	Apariencia
Tiempo Zero	100,2	3,84	24.800	Gel homogéneo de transparente a translúcido	100,3	3,85	24.600	Gel homogéneo de transparente a translúcido	98,3	4,16	66.000	Crema homogénea entre blanca y blanquecina
1 mes, 25°C	101,2	3,93	24.900	Sin Cambio.	99,9	3,94	24.700	Sin Cambio.	99,8	4,15	66.200	Sin Cambio.
3 meses, 25°C	99,5	3,88	24.900	Sin Cambio.	99,3	3,94	24.700	Sin Cambio.	99,9	4,00	67.500	Sin Cambio.
6 meses, 25°C	99,7	3,93	24.800	Sin Cambio.	99,7	3,94	24.200	Sin Cambio.	99,5	3,92	76.000	Sin Cambio.
1 mes, 40°C	102,9	3,89	24.900	Sin Cambio.	100,1	3,86	23.800	Sin Cambio.	99,7	4,05	67.500	Sin Cambio.
3 meses, 40°C	99,1	3,85	24.900	Sin Cambio.	99,5	3,96	23.800	Sin Cambio.	100,1	3,99	66.000	Sin Cambio.
6 meses, 40°C	99,7	3,91	24.400	Sin Cambio.	100,1	3,92	24.300	Sin Cambio.	101,0	4,02	75.100	Sin Cambio.

FIG. 6

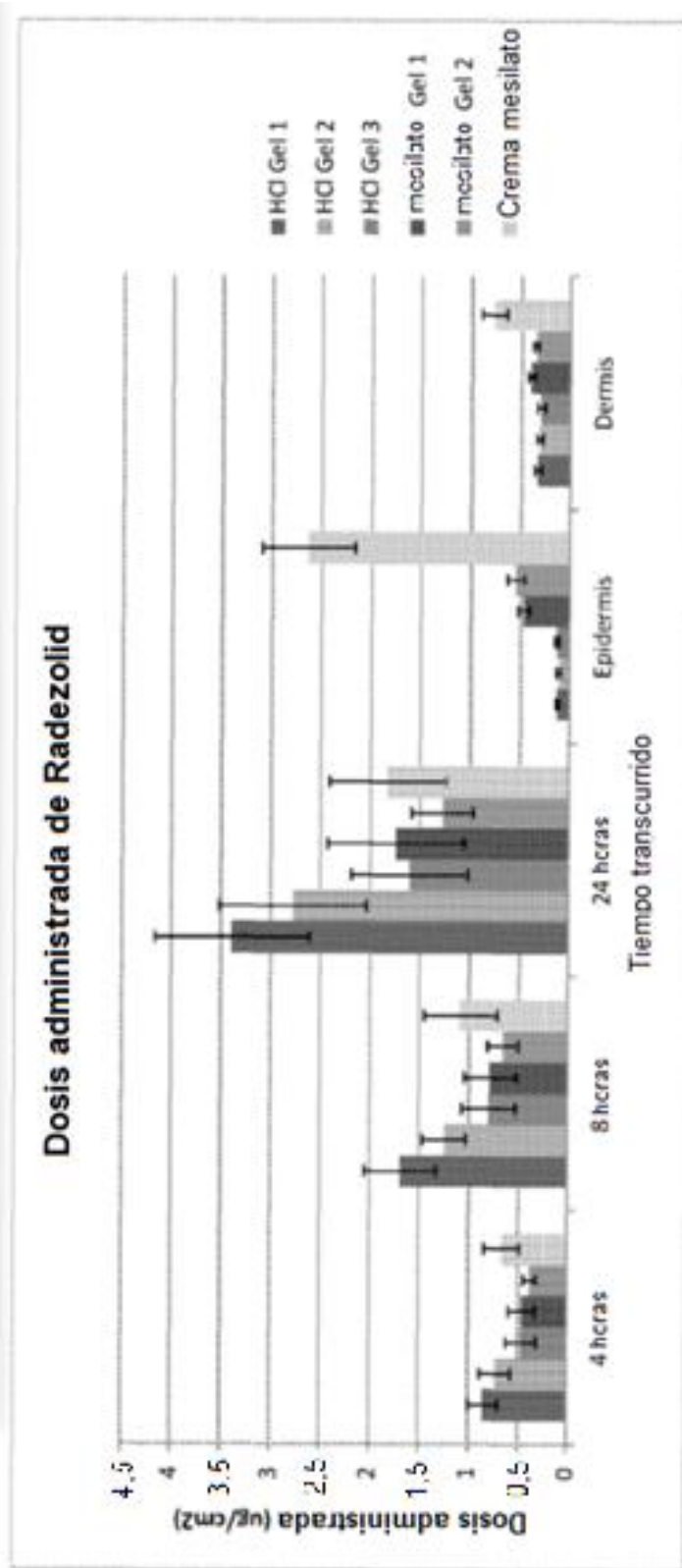
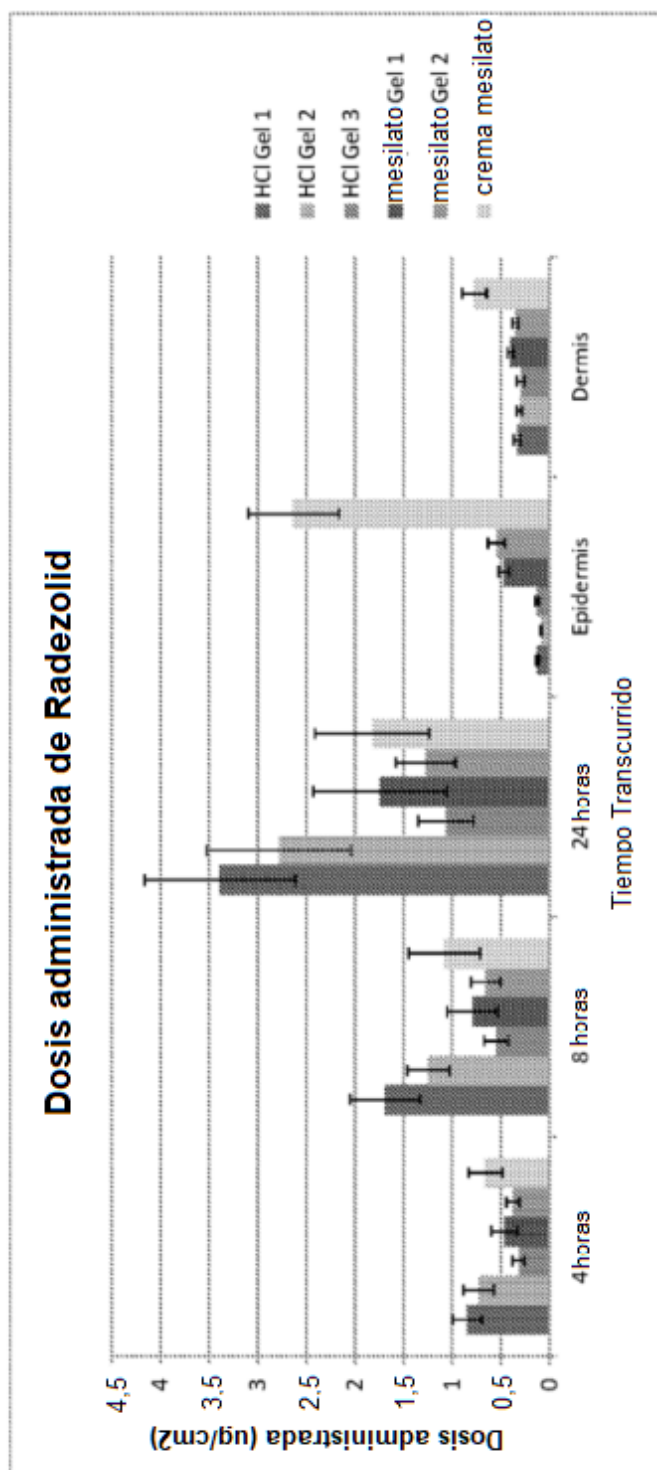


FIG. 7

**FIG. 8**