

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 024**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2016** **PCT/DK2016/050467**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017** **WO17108065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2016** **E 16831614 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024** **EP 3393518**

54 Título: **Agente antifúngico**

30 Prioridad:

23.12.2015 DK 201570873

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2025

73 Titular/es:

AARHUS UNIVERSITET (100.00%)
Nordre Ringgade 1
8000 Aarhus C, DK

72 Inventor/es:

JEPPESEN, BENDIX, PER

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 998 024 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

Agente antifúngico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de un polímero de biguanida polimérica y una sal de alquil y/o dialquil oxietileno metil amonio para su uso como un medicamento, en particular para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad fúngica tal como la aspergilosis. La presente invención proporciona un método de tratamiento, prevención /o mejora de una afección médica que comprende administrar la composición de la presente invención a un ser humano o animal que lo necesite. También se proporciona un dispositivo mecánico que comprende dicha composición.

15 Antecedentes de la invención

La aspergilosis es una infección causada por el hongo *Aspergillus* que se encuentra en interiores y exteriores. La mayoría de las personas inhalan esporas de *Aspergillus* todos los días sin enfermarse. Sin embargo, las personas con sistemas inmunitarios debilitados o enfermedades pulmonares tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud debido al *Aspergillus*. La mayoría de los casos se producen en personas con enfermedades subyacentes, como tuberculosis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero con sistemas inmunes por otro lado sanos. La aspergilosis invasiva aguda ocurre cuando el sistema inmunitario no logra evitar que las esporas de *Aspergillus* entren al torrente sanguíneo a través de los pulmones. Sin una respuesta inmunitaria eficaz, las células fúngicas son libres de diseminarse libremente por todo el cuerpo y pueden infectar órganos importantes como el corazón y los riñones. Los tipos de problemas de salud causados por *Aspergillus* incluyen reacciones alérgicas, infecciones pulmonares e infecciones en otros órganos.

En los últimos años, *Aspergillus* spp. y la aspergilosis han sido un foco importante de la micología clínica debido a que el número de pacientes con esta enfermedad ha aumentado drásticamente y la enfermedad es difícil de diagnosticar y tratar. El número de infecciones por *Aspergillus* ha aumentado porque más pacientes corren el riesgo de estar expuestos a este patógeno oportunista y es difícil prevenir las enfermedades y sus causas. La terapia exitosa depende no sólo de un diagnóstico temprano, que es difícil de establecer, sino también de la reversión de los defectos inmunitarios subyacentes del huésped y del uso oportuno y eficaz de agentes antifúngicos.

Los medicamentos actuales para tratar la aspergilosis incluyen polienos, equinocandinas y triazoles. La opción preferida son los triazoles, incluido el voriconazol. La terapia con triazol se ha convertido en el tratamiento establecido para la aspergilosis invasiva y se utiliza ampliamente en el tratamiento de la aspergilosis alérgica y la aspergilosis pulmonar crónica. Es posible que el tratamiento de la aspergilosis alérgica y de la aspergilosis pulmonar crónica pueda necesitar continuar durante años o incluso durante toda la vida de un paciente. (European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species. Estocolmo: ECDC; 2013).

Sin embargo, en los últimos años, la resistencia al triazol en las enfermedades humanas causadas por *Aspergillus* parece haber aumentado. La resistencia al triazol puede limitar gravemente las opciones de tratamiento, ya que se ha demostrado que las alternativas, que sólo están disponibles en forma intravenosa, están asociadas con más efectos secundarios y peores resultados. Los fungicidas de azol se utilizan ampliamente para la protección de cultivos y la conservación de materiales. Protegen los cultivos de enfermedades, garantizan el rendimiento y previenen la contaminación fúngica de los productos. Se ha propuesto que la resistencia al triazol ha evolucionado en el medio ambiente y podría ser impulsada por la presión selectiva de los fungicidas de azol. La imposibilidad de tratar a los pacientes con triazoles debido a la resistencia a los multiazoles tendría un impacto significativo en la gestión de los pacientes y los costes de salud asociados. Por lo tanto, existe una gran necesidad de desarrollar nuevos medicamentos para su uso en el tratamiento de enfermedades causadas por *Aspergillus*, especialmente medicamentos que puedan usarse para tratar enfermedades causadas por hongos *Aspergillus* resistentes al triazol.

El documento WO 2011/116775 A2 se refiere a composiciones biocidas tales como composiciones detergentes para su uso, por ejemplo, en desinfección y limpieza, o preferiblemente como detergente para ropa delicada.

El documento WO 2005/097094 A1 se refiere a composiciones tópicas y de lavado que comprenden una biguanida polimérica o un compuesto de bis(biguanida), un agente quelante y un agente tampón, así como a métodos para utilizar estas composiciones para la prevención o el tratamiento de infecciones de la piel o del tejido del oído.

El documento WO 02/23990 A1 se refiere a composiciones desinfectantes que comprenden al menos una amina y/o sal de amonio cuaternario y al menos una alcanolamina. Las composiciones proporcionadas son adecuadas para su uso tanto como desinfectantes como agentes conservantes.

- 5 Julitta Gajewska et al: "Sensitivity of bacteria and fungi colonizing sheets of unbeached cellulose to biocides assigned for protection of archaeological wood in Biskupin" DOI: 10.2478/oszn-2013-0018 se refiere a la acción biocida de las sales de amonio cuaternario sobre colonizadores bacterianos y fúngicos como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*.
- 10 Rachelle A Rebong et al: "Polyhexamethylen biguanide and calcineurin inhibitors as novel antifungal treatments for *Aspergillus keratitis*", Investigative ophthalmology & visual science, 1 de septiembre de 2011, página 7309 se refiere a la polihexametilen biguanida (PHMB) como tratamiento antifúngico para *la queratitis por Aspergillus*.

Compendio de la invención

- 15 La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Las referencias a los métodos de tratamiento en esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico)
- 20

- 25 En un aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexametilen-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil)amonio, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o infección fúngica, en donde la composición está formulada para administración nasal, pulmonar y/o bronquial.

En una realización, la composición es para uso en el tratamiento, prevención o mejora de una infección con aspergilosis.

- 30 En una realización, dicha aspergilosis es aspergilosis pulmonar invasiva o no invasiva.

En una realización, dicha aspergilosis pulmonar invasiva es aspergilosis invasiva aguda, aspergilosis invasiva diseminada o aspergilosis necrosante crónica.

- 35 En una realización, dicha aspergilosis pulmonar no invasiva es aspergiloma y/o aspergilosis broncopulmonar alérgica.

En una realización, dicha composición comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexametilen-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil)amonio en una proporción de aproximadamente 1:1.

- 40 En una realización relacionada con el uso anterior, la composición puede comprender además al menos un agente activo adicional.

En una realización, dicho agente activo adicional es adecuado para tratar, prevenir o mejorar la aspergilosis.

- 45 En una realización relacionada con el uso anterior, la composición se administra como aerosoles.

- 50 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexametilen-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio y al menos un componente adicional, en donde dicha composición es una formulación para administración nasal, pulmonar y/o bronquial.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un dispositivo mecánico diseñado para administración pulmonar y/o bronquial que comprende una composición que comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexametilen-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio.

- 55 En una realización, dicho dispositivo es una botella pulverizadora, un inhalador de polvo, un nebulizador o un inhalador de dosis medida.

Descripción detallada de la invención

- 60 Términos y definiciones

Para facilitar la comprensión de la siguiente descripción, en los siguientes párrafos se presentan una serie de definiciones.

- 65

El término "tratamiento", como se utiliza en cualquier parte del presente documento, comprende cualquier tipo de terapia, que tiene como objetivo terminar, prevenir, mejorar y/o reducir la susceptibilidad a una afección clínica como se describe en el presente documento. En una realización preferida, el término tratamiento se refiere a un tratamiento profiláctico (es decir, una terapia para reducir la susceptibilidad a una afección clínica, un trastorno o una afección como se define en el presente documento).

Por lo tanto, "tratamiento", "tratar" y similares, como se utilizan en el presente documento, se refieren a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado, cubriendo cualquier tratamiento de una afección o trastorno patológico y/o clínico en un mamífero, incluido un ser humano. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención completa o parcial de un trastorno o síntoma del mismo y/o puede ser terapéutica en términos de una curación parcial o completa para un trastorno y/o efectos adversos atribuibles al trastorno. Es decir, "tratamiento" incluye (1) prevenir que el trastorno o afección clínica ocurra o se repita en un sujeto, (2) inhibir el trastorno o afección clínica, como detener su desarrollo, (3) detener, terminar o aliviar el trastorno o afección clínica o al menos los síntomas asociados con el mismo, de modo que el huésped ya no sufra el trastorno o afección clínica o sus síntomas, como causar la regresión del trastorno o afección clínica o sus síntomas, por ejemplo, restaurando o reparando una función perdida, que falta o es defectuosa, o estimulando un proceso ineficiente, o (4) disminuir, aliviar o mejorar el trastorno o afección clínica, o los síntomas asociados con el mismo, donde mejorar se utiliza en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, como inflamación, dolor y/o deficiencia inmunológica.

Los términos "prevenir", "para prevenir" y "prevención", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a una disminución en la aparición de síntomas o características de un trastorno o afección clínica. La prevención puede ser completa. La prevención también puede ser parcial, de forma que, por ejemplo, la aparición de síntomas o características de un trastorno en un sujeto sea menor que la que habría ocurrido sin la presente invención. La prevención también se refiere a susceptibilidad reducida a una afección clínica.

Los términos "mejorar", "mejorando" y "mejora" también se utilizan por separado en el presente documento para referirse a una reducción de la gravedad de la aparición de síntomas o características de un trastorno o afección clínica.

Composición para uso

Está dentro del alcance de la presente invención proporcionar una composición para uso como medicamento, tal como una composición para uso en el tratamiento, mejora y/o prevención de la aspergilosis. Los inventores han mostrado que el uso combinado de polímero de biguanida polimérica y sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio resulta sorprendentemente en un efecto biocida aumentado y sinérgico frente a la aspergilosis, minimizando así la concentración requerida para obtener el efecto terapéutico deseado. El uso de una composición biocida de 2 componentes también puede reducir el riesgo de que los microorganismos a los que se dirige se vuelvan resistentes a la composición biocida. Además, el efecto sinérgico obtenido al combinar los dos biocidas reduce la cantidad de biocidas necesarios para obtener un efecto terapéutico, reduciendo así el riesgo de efectos secundarios.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de:

- i. un polímero de biguanida polimérica y
- ii. una sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio

o sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de los mismos, para su uso como medicamento. La composición descrita en el presente documento no está limitada a un uso médico específico. Sin embargo, algunas realizaciones pueden estar dirigidas a tratamientos o regímenes de tratamiento específicos.

Sin embargo, en una realización preferida, la composición de la presente invención se proporciona para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o infección fúngica.

La enfermedad o infección fúngica puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en criptococosis, coccidioidomicosis, candidiasis, geotricosis, histoplasmosis, micetomas, blastomicosis norteamericana, feohifomicosis, pitiosis, lagenidiosis, rinosporidiosis, esporotricosis, mucormicosis y paracoccidioidomicosis.

En una realización más preferida, la composición de la presente invención es para uso en el tratamiento, prevención o mejora de la aspergilosis.

El término aspergilosis se refiere a un grupo de enfermedades que resultan de la infección por *Aspergillus*. Por lo tanto, las composiciones proporcionadas en el presente documento también son adecuadas para su uso en el tratamiento de trastornos asociados o resultantes de la infección por *Aspergillus*. *Aspergillus* es un género que consiste en unos cientos de especies de hongos. En una realización preferida, el *aspergillus* es un

aspergillus patógeno. Las especies patógenas más comunes son *A. fumigatus* y *A. flavus*, que producen aflatoxina, que es una toxina y un carcinógeno. Las especies más comunes que causan enfermedades alérgicas son *A. fumigatus* y *A. clavatus*. *Aspergillus fumigatus* es de lejos la especie más común en infecciones humanas por *Aspergillus*, constituyendo más del 80-90 % de los aislamientos en la mayoría de las series (Lass-Flori C et al., Br J Haematol. 2005;131(2):201-7). En una realización, el aspergillus patógeno se selecciona entre *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. lentulus* y *A. clavatus*.

La aspergilosis pulmonar invasiva es una enfermedad grave que se encuentra principalmente en pacientes gravemente inmunodeprimidos y en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La aspergilosis invasiva aguda o la aspergilosis invasiva diseminada ocurre cuando el sistema inmunitario no logra evitar que las esporas de *Aspergillus* entren al torrente sanguíneo a través de los pulmones. Las células fúngicas quedan entonces libres de diseminarse por todo el cuerpo y pueden infectar órganos principales. La aspergilosis necrosante crónica es localmente invasiva y se observa principalmente en pacientes con inmunodeficiencia leve o con una enfermedad pulmonar crónica.

Así, en una realización preferida la aspergilosis es aspergilosis pulmonar o más preferiblemente, aspergilosis pulmonar invasiva. La aspergilosis pulmonar invasiva puede incluir, por ejemplo, aspergilosis invasiva aguda, aspergilosis invasiva diseminada o aspergilosis necrosante crónica.

En otra realización, la aspergilosis es aspergilosis pulmonar no invasiva. La aspergilosis pulmonar no invasiva puede incluir, por ejemplo, el aspergiloma y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). El aspergiloma es una bola de hongos que se desarrolla en una cavidad preexistente dentro del parénquima pulmonar, mientras que la ABPA es una manifestación de hipersensibilidad en los pulmones que casi siempre afecta a pacientes con asma o fibrosis quística. Los pacientes con asma muy grave también pueden estar sensibilizados al *Aspergillus*, una afección conocida como asma grave con sensibilización fúngica (SAFS).

En una realización preferida de la presente invención, el polímero de biguanida polimérica es poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio).

En otra realización preferida, la sal de dialquil oxietileno metilamonio es propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio.

Se prefiere que la composición según la presente invención comprenda una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio.

En una realización de la invención, el uno o más biocidas son una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio en una proporción de 0,5-1,5: 1-5 en peso. En otra realización de la invención, el uno o más biocidas es una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio en una proporción de aproximadamente 0,8-1,2: 2-4 en peso. Aún en otra realización de la invención, el uno o más biocidas es una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio en una proporción de aproximadamente 1:2 en peso. En una realización preferida de la invención, el uno o más biocidas es una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio en una proporción de aproximadamente 1:1 en peso. Aún en otra realización preferida de la invención, el uno o más biocidas es una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio en una proporción de aproximadamente 1:3 en peso.

En una realización preferida de la presente invención, el uno o más biocidas es una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) (y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio, tal como, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 1:1, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1,25:1, 1,5:1, 1,75:1, 2:1, 3:1, o 4:1; más preferiblemente una mezcla en una proporción de aproximadamente 1:1, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1:3, 1,25:1, 1,5:1, 1,75:1, 2:1, o 3:1; aún más preferiblemente una mezcla en una proporción de aproximadamente 1:1, 1:1,25, 1:1,5, 1:1,75, 1:2, 1,25:1, 1,5:1, 1,75:1 o 2:1; aún más preferiblemente esencialmente una mezcla uno a uno de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecilo-N-metil-poli(oxietil)amonio. Sorprendentemente, se ha encontrado que esta combinación específica de biocidas proporciona un efecto sinérgico en la reducción del *aspergillus*.

En una realización, la composición de la presente invención comprende al menos un agente antimicrobiano adicional. Dicho agente activo adicional puede ser adecuado para tratar, prevenir o mejorar la aspergilosis. En una realización, dicho agente es cloruro de didecildimetilamonio.

Formulación farmacéutica

Si bien es posible que el agente bioactivo de la presente divulgación se administre como la mezcla en bruto de biocidas, se prefiere presentarlo en forma de una formulación farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende la composición de la presente

invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, como se define en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins.

5

Preferiblemente, la formulación comprenderá aproximadamente de 0,5% a 75% en peso del(de los) ingrediente(s) activo(s) consistiendo el resto en excipientes farmacéuticos adecuados como se describe en el presente documento.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos, cuando pueden prepararse, también están destinadas a estar cubiertas por esta invención. Estas sales serán las que sean aceptables en su aplicación para un uso farmacéutico. Por eso se entiende que la sal retendrá la actividad biológica del compuesto precursor y que la sal no tendrá efectos adversos o perjudiciales en su aplicación y uso en el tratamiento de enfermedades. Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan de una manera estándar.
- 15 Si el compuesto precursor es una base, se trata con un exceso de un ácido orgánico o inorgánico en un disolvente adecuado. Si el compuesto precursor es un ácido, se trata con una base inorgánica u orgánica en un disolvente adecuado.

- 20 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo de los mismos, concurrentemente, simultáneamente o junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, especialmente y preferiblemente en forma de una composición farmacéutica de los mismos, ya sea por vía oral, rectal o parenteral (incluida la subcutánea), en una cantidad efectiva.

- 25 Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para su uso en la presente composición farmacéutica inventiva incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, p-toluenosulfónico y arilsulfónico y productos antiespumantes tales como por ejemplo Struktol®.

- 30 Las gotas según la presente invención pueden comprender disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o no estériles, y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una disolución acuosa adecuada, incluyendo opcionalmente un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, e incluyendo opcionalmente un agente tensioactivo. Los disolventes adecuados para la preparación de una disolución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

35

Las emulsiones se pueden preparar en disoluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica. Se pueden preparar disoluciones acuosas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados. Se pueden preparar suspensiones acuosas dispersando en agua el

40 componente activo finamente dividido con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

- En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica administrable desde un inhalador de polvo, un nebulizador y/o un inhalador de dosis medida, en donde la composición comprende: un medio de suspensión
- 45 que comprende

- i. un polímero de biguanida polimérica y
- ii. una sal de alquil y/o dialquil de oximetilen metil amonio
- iii. un propelente farmacéuticamente aceptable, y
- iv. partículas en suspensión respirables,

50

- 55 en donde el polímero de biguanida polimérica (i.) y la sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio (ii.) se asocian con las partículas en suspensión (iv.) para formar una co-suspensión.

- El polímero de biguanida polimérica es preferiblemente poli-(cloruro de hexameten-guanidio) y la sal de dialquil oxietilen metil amonio es preferiblemente propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio. Estos compuestos activos están presentes preferiblemente en cantidades equimolares o cantidades sustancialmente equimolares.
- 60

Administración tópica (a título informativo, la invención reivindicada solo abarca los tipos de administración tópica)

65

La composición también puede administrarse por vía tópica. Las regiones para administración tópica incluyen la superficie de la piel y también los tejidos de la membrana mucosa de la vagina, el recto, la nariz, la boca y la garganta. Por ejemplo, la administración tópica puede ser dérmica, epicutánea, vaginal, intravesical, pulmonar, intranasal, intratraqueal o como gotas oftálmicas. La composición puede administrarse en particular a la piel o al cabello. Para los animales, la composición puede administrarse al pelaje. Cuando se administra al pelaje o a la piel, la composición se formula preferiblemente como un champú o jabón para la piel.

La formulación tópica incluirá típicamente un portador farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración tópica. Por lo tanto, la composición puede adquirir la forma de una suspensión, disolución, pomada, loción, lubricante sexual, crema, espuma, aerosol, atomizador, supositorio, implante, inhalador, comprimido, cápsula, polvo seco, jarabe, bálsamo o pastilla, por ejemplo. En una realización preferida, la composición toma la forma de un champú. Se conocen bien en la industria farmacéutica métodos para preparar tales composiciones.

La composición de la presente invención puede formularse para administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Pueden elaborarse mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solo o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de la maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural o un ácido graso. La formulación también puede incorporar un agente tensioactivo adecuado, por ejemplo un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitán o derivados de polioxietileno del mismo. También se pueden incluir agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas, y otros ingredientes tales como lanolina.

Las lociones según la presente invención también incluyen aquellas adecuadas para aplicación al ojo. Una loción para los ojos puede comprender una disolución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida.

Administración nasal, pulmonar y bronquial

Las formulaciones para uso en administración nasal, pulmonar y/o bronquial normalmente se administran como aerosoles para asegurar que la dosis de aerosol realmente llegue a las membranas mucosas de las fosas nasales, el tracto bronquial o el pulmón. El término "partícula de aerosol" se utiliza en el presente documento para describir la partícula líquida o sólida adecuada para administración nasal, bronquial o pulmonar, es decir, que alcanzará las membranas mucosas.

En una realización preferida de la presente invención, la composición para uso está formulada para administración nasal, pulmonar y/o bronquial. Preferiblemente, dicha composición está formulada para inhalación. Se prefiere además que la composición para uso o la composición para uso formulada para administración nasal, pulmonar y/o bronquial se administre como aerosoles. Esta administración es particularmente útil para el tratamiento de infecciones del sistema respiratorio, como las infecciones pulmonares.

Normalmente, los aerosoles se administran mediante el uso de dispositivos mecánicos diseñados para administración pulmonar y/o bronquial, incluidos, entre otros, nebulizadores, inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo. Con respecto a la construcción del dispositivo de administración, se puede utilizar cualquier forma de aerosolización conocida en la técnica, incluyendo, entre otras, botellas pulverizadoras, nebulización, atomización o aerosolización con bomba de una formulación líquida y aerosolización de una formulación en polvo seco.

Las formulaciones de aerosol líquido en general contienen una composición de la presente invención en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, agua esterilizada, disolución salina, disolución salina tamponada, disolución de dextrosa y similares.

Las formulaciones para dispensar desde un dispositivo inhalador de polvo normalmente comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene una composición farmacéutica de la presente invención (o derivado) y también pueden incluir un agente de carga, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que facilitan la dispersión del polvo desde el dispositivo. Las formulaciones de polvo seco para inhalación también pueden formularse utilizando cápsulas rellenas de polvo, en particular cápsulas cuyo material se selecciona entre los plásticos sintéticos.

La formulación se formula para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propelente apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos habituales útiles en terapia y conocidos por el experto en la materia. El propelente puede ser cualquier propelente utilizado generalmente en la técnica.

Ejemplos específicos no limitativos de tales propelentes útiles son un clorofluorocarbono, un hidrofluorocarbono, un hidroclorefluorocarbono o un hidrocarburo.

5 Las formulaciones de la presente realización también pueden incluir otros agentes útiles para el mantenimiento del pH, la estabilización de la disolución o para la regulación de la presión osmótica.

Las formulaciones de la presente realización también pueden incluir otros agentes útiles para el mantenimiento del pH, la estabilización de la disolución o para la regulación de la presión osmótica.

10 *Administración nasal*

La composición de la presente invención puede formularse para administración nasal. Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede lograrse administrando al paciente un volumen apropiado y predeterminado de la disolución o suspensión. En el caso de un pulverizador esto puede conseguirse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora atomizadora con dosificación.

20 Dosis y regímenes de dosificación

Los requisitos de dosificación variarán con la composición de fármaco particular empleada, la vía de administración y el sujeto particular que se esté tratando. Un experto en la técnica también reconocerá que la cantidad y el espaciado óptimos de las dosis individuales de ingredientes activos o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptables estarán determinados por la naturaleza y extensión de la afección que se va a tratar, la forma, la vía y el lugar de administración, y el paciente particular que se va a tratar, y que dichos valores óptimos pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Un experto en la técnica también apreciará que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable dadas por día durante un número definido de días, puede determinarse usando convencionales

30 Se aprecia que la composición de la presente invención comprende al menos 50 % de ingredientes activos, tales como al menos 30 % en peso de ingredientes activos, tales como al menos 25 % en peso de ingredientes activos, tales como por ejemplo al menos 20 % en peso de ingredientes activos, al menos 15 % en peso de ingredientes activos, tales como al menos 25 % en peso de ingredientes activos, tales como por ejemplo al menos 20 % en peso de ingredientes activos, al menos 15 % en peso de ingredientes activos, tales como al menos 10 % en peso de ingredientes activos, tales como por ejemplo al menos 8 % en peso de ingredientes activos, al menos 5 % en peso de ingredientes activos, tales como al menos 4 % en peso de ingredientes activos, tales como por ejemplo al menos 3 % en peso de ingredientes activos, al menos 2 % en peso de ingredientes activos, tales como al menos 1 % en peso de ingredientes activos, tales como por ejemplo al menos 0,5 % en peso de ingredientes activos o al menos 0,5 % en peso de ingredientes activos.

% en peso es una abreviatura de porcentaje de peso.

45 Los ingredientes activos son polímero de biguanida polimérica, una sal de alquil y/o dialquil oxietil metil amonio o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las realizaciones preferidas del polímero de biguanida polimérica, una sal de alquil y/o dialquil oxietil metil amonio presente en la composición son como se describe en otra parte del presente documento. Se prefiere que los ingredientes activos sean una mezcla de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) (por ejemplo, Akacid Forte) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio (por ejemplo, Bardap 26). Las proporciones preferidas entre los ingredientes activos son las descritas anteriormente en el presente documento.

El régimen de dosificación por inhalación diaria será preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día.

55 En una realización, la composición o los ingredientes activos se deben administrar en una dosis de entre 1 µg/kg y 10000 µg/kg de peso corporal, tal como 1 µg/kg - 7500 µg/kg, tal como 1 µg/kg - 5000 µg/kg, tal como 1 µg/kg - 2000 µg/kg, tal como 1 µg/kg - 1000 µg/kg, tal como 1 µg/kg - 700 µg/kg, tal como 5 µg/kg - 500 µg/kg, tal como 10 µg/kg a 100 µg/kg de peso corporal.

60 En otra realización, el compuesto como se describe en el presente documento se debe administrar en una dosis de 1 µg/kg - 1000 µg/kg de peso corporal, tal como 1 µg/kg - 500 µg/kg, tal como 1 µg/kg - 250 µg/kg, tal como 1 µg/kg - 100 µg/kg, tal como 1 µg/kg - 50 µg/kg, tal como 1 µg/kg a 10 µg/kg de peso corporal.

65 En otra realización más, el compuesto como se describe en el presente documento se debe administrar en una dosis de 10 µg/kg - 30000 µg/kg de peso corporal, tal como 10 µg/kg - 7500 µg/kg, tal como 10 µg/kg - 5000

µg/kg, tal como 10 µg/kg - 2000 µg/kg, tal como 10 µg/kg - 1000 µg/kg, tal como 10 µg/kg - 700 µg/kg, tal como 10 µg/kg - 500 µg/kg, tal como 10 µg/kg a 100 µg/kg de peso corporal.

- El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto, solo o en combinación con otros agentes, calculado en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones de las formas de dosificación unitarias de la presente invención dependen del compuesto o compuestos particulares empleados y del efecto que se desea lograr, así como de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped. La dosis administrada debería ser una "cantidad efectiva" o una cantidad necesaria para lograr un "nivel efectivo" en el paciente individual.

- Cuando el "nivel efectivo" se usa como el punto final preferido para la dosificación, la dosis real y el programa pueden variar, dependiendo de las diferencias interindividuales en farmacocinética, distribución de fármaco y metabolismo. El "nivel efectivo" puede definirse, por ejemplo, como el nivel en sangre o tejido deseado en el paciente que corresponde a una concentración de uno o más compuestos según la divulgación.

- En una realización, la administración de la composición como se describe en el presente documento se repite al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces por semana.

- En una realización, la administración de la composición según la presente invención se repite diariamente. En otra realización, dicha administración se repite al menos 1-3 veces por semana, tal como 2-5 veces por semana, tal como 3-6 veces por semana.

- En una realización adicional, la administración se repite diariamente. La administración de la composición puede repetirse, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día. En una realización, la administración se repite de 1 a 8 veces al día, por ejemplo de 2 a 5 veces al día.

Métodos

- En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir y/o mejorar una afección médica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende una mezcla de:

- i. un polímero de biguanida polimérica y

- ii. una sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio

- o sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de los mismos a seres humanos o animales que lo necesiten.

La composición es como se define en el presente documento anteriormente, ya sea como una composición general o una formulación farmacéutica.

- También se proporciona un método para tratar una afección o trastorno médico en un paciente, tal como aspergilosis, por ejemplo aspergilosis pulmonar invasiva, comprendiendo el método:

- i. proporcionar un inhalador de polvo, un nebulizador o un inhalador de dosis medida que comprende una co-suspensión farmacéuticamente aceptable, comprendiendo la co-suspensión:

- a. un polímero de biguanida polimérica y

- b. una sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio

- c. un propelente farmacéuticamente aceptable, y

- d. partículas en suspensión respirables,

- en donde el polímero de biguanida polimérica (a.) y la sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio (b.) se asocian con las partículas en suspensión (d.) para formar una co-suspensión.

- ii. administrar la co-suspensión al paciente accionando el inhalador de polvo, nebulizador o inhalador de dosis medida, en donde dicha administración de la composición de co-suspensión comprende suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de polímero de biguanida (a.) y sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio (b.) al paciente.

El polímero de biguanida polimérica es preferiblemente poli-(cloruro de hexameten-guanidio) y la sal de dialquil oxietilen metil amonio es preferiblemente propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio. Estos compuestos activos están presentes preferiblemente en cantidades equimolares o cantidades sustancialmente equimolares.

5

La afección médica es una enfermedad o infección fúngica. La enfermedad o infección fúngica puede seleccionarse, por ejemplo, de criptocosis, coccidioidomicosis, candidiasis, geotricosis, histoplasmosis, micetomas, blastomicosis norteamericana, feohifomicosis, pitiosis, lagenidiosis, rinosporidiosis, esporotricosis, mucormicosis y paracoccidioidomicosis.

10

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir y/o mejorar la aspergilosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende una mezcla de:

15

i. un polímero de biguanida polimérica y

ii. una sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio

20

o sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de los mismos a seres humanos o animales que lo necesiten.

La aspergilosis es como se describe en el presente documento anteriormente. Por tanto, la aspergilosis es preferiblemente aspergilosis pulmonar invasiva. La aspergilosis pulmonar invasiva puede ser por ejemplo aspergilosis invasiva aguda, aspergilosis invasiva diseminada o aspergilosis necrosante crónica.

25

En otra realización, la aspergilosis es aspergilosis pulmonar no invasiva. Por ejemplo, la aspergilosis pulmonar no invasiva es aspergiloma y/o aspergilosis broncopulmonar alérgica.

30

Como se discutió anteriormente, la aspergilosis pulmonar o aspergilosis pulmonar invasiva es una enfermedad grave que se encuentra principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Así, en una realización preferida, dicho ser humano o animal que lo necesita tiene una inmunodeficiencia. Esta inmunodeficiencia se puede encontrar en seres humanos o en pacientes que han recibido trasplantes de médula ósea, trasplantes de órganos o en pacientes con leucemia que se someten a quimioterapia. La inmunodeficiencia también se presenta en pacientes con SIDA y en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. Así, en una realización, el ser humano que lo necesita se ha sometido a un trasplante de médula ósea o a un trasplante de órganos. En otra realización, el ser humano que lo necesita se está sometiendo a quimioterapia. En otra realización más, el ser humano que lo necesita tiene SIDA y/o enfermedad granulomatosa crónica.

35

40

En otra realización, el ser humano o animal que lo necesita tiene una enfermedad pulmonar o una enfermedad pulmonar crónica. Preferiblemente, el ser humano que lo necesita tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En otra realización, el ser humano que lo necesita tiene asma o fibrosis quística. Los pacientes con asma muy grave también pueden estar sensibilizados al *Aspergillus*, una afección conocida como asma grave con sensibilización fúngica (SAFS).

45

El animal que lo necesita puede ser, por ejemplo, un animal con una infección fúngica en la piel o el pelaje. El animal que lo necesita puede tener, por ejemplo, dermatofitosis. En una realización, el animal es un mamífero. El mamífero puede ser un ungulado seleccionado del grupo que consiste en representantes domésticos o salvajes de bóvidos, óvidos, cérvidos, suidos, équidos y camélidos. En una realización particular, el mamífero es una vaca o un toro, un bisonte, un búfalo, una oveja, un borrego cimarrón, un caballo, un poni, un burro, una mula, un ciervo, un alce, un caribú, una cabra, un búfalo de agua, un camello, una llama, una alpaca, un gato o un cerdo. En una realización preferida el animal es un caballo. En particular, el caballo puede tener una infección fúngica en sus cascos como la "Enfermedad de la Línea Blanca". En otra realización preferida el animal es un perro. En particular, el animal que lo necesita es un perro con dermatitis o displasia epidérmica.

50

55

Composición

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de:

i. un polímero de biguanida polimérica y

60

ii. una sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio

o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos y al menos un componente adicional, en donde dicha composición es una formulación para administración nasal, pulmonar y/o bronquial.

65

Preferiblemente, el polímero de biguanida polimérica es poli-(cloruro de hexameten-guanidio) y/o en donde dicha sal de dialquil oxietilen metil amonio es propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio.

La composición es una formulación para administración nasal, pulmonar y/o bronquial. Preferiblemente, dicha composición está formulada para inhalación.

5 Las formulaciones para uso en administración nasal, pulmonar y/o bronquial normalmente se administran como aerosoles para asegurar que la dosis de aerosol realmente llegue a las membranas mucosas de las fosas nasales, el tracto bronquial o el pulmón. El término "partícula de aerosol" se utiliza en el presente documento para describir la partícula líquida o sólida adecuada para administración nasal, bronquial o pulmonar, es decir, que alcanzará las membranas mucosas.

10 Por lo tanto, se prefiere que la composición comprenda aerosoles o formación de soporte de aerosol. Preferiblemente, dicho aerosol comprende partículas de aerosol con un diámetro promedio de menos de 1 µm.

15 Las formulaciones de aerosol líquido en general contienen una composición de la presente invención en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, agua esterilizada, disolución salina, disolución salina tamponada, disolución de dextrosa y similares.

20 Las formulaciones para dispensar desde un dispositivo inhalador de polvo normalmente comprenderán un polvo seco finamente dividido que contiene una composición farmacéutica de la presente invención (o derivado) y también pueden incluir un agente de carga, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que facilitan la dispersión del polvo desde el dispositivo. Las formulaciones de polvo seco para inhalación también pueden formularse utilizando cápsulas rellenas de polvo, en particular cápsulas cuyo material se selecciona entre los plásticos sintéticos.

25 La formulación se formula para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propelente apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o vehículos habituales útiles en terapia y conocidos por el experto en la materia. El propelente puede ser cualquier propelente utilizado generalmente en la técnica. Ejemplos específicos no limitativos de tales propelentes útiles son un clorofluorocarbono, un hidrofluorocarbono, un hidrocloreofluorocarbono o un hidrocarburo.

30 Dispositivo mecánico

Normalmente, los aerosoles se administran mediante el uso de dispositivos mecánicos diseñados para administración pulmonar y/o bronquial, incluidos, entre otros, nebulizadores, inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo. En el contexto de la administración respiratoria, los inhaladores son dispositivos bien conocidos para administrar un agente activo al tracto respiratorio de un sujeto, y actualmente hay varios sistemas de inhaladores diferentes disponibles comercialmente. Los inhaladores de polvo seco, los nebulizadores y los inhaladores de dosis medidas (MDI) son sistemas de inhalación comunes. Los MDI pueden utilizarse para administrar medicamentos en forma solubilizada o como una suspensión. Normalmente, los MDI utilizan un propelente de presión de vapor relativamente alta para expulsar gotitas aerosolizadas que contienen un agente activo en el tracto respiratorio cuando se activa el MDI. Los inhaladores de polvo seco generalmente dependen de los esfuerzos inspiratorios del paciente para introducir un medicamento en forma de polvo seco en el tracto respiratorio. Por otro lado, los nebulizadores forman un aerosol de medicamento para ser inhalado impartiendo energía a una disolución o suspensión líquida.

45 Con respecto a la construcción del dispositivo de administración, se puede utilizar cualquier forma de aerosolización conocida en la técnica, incluyendo, entre otras, botellas pulverizadoras, nebulización, atomización o aerosolización con bomba de una formulación líquida y aerosolización de una formulación en polvo seco. El medio de suspensión debería incluir uno o más propelentes. En general, los propelentes adecuados para su uso como medios de suspensión son aquellos gases propelentes que pueden licuarse bajo presión a temperatura ambiente y que, tras inhalación o uso tópico, son seguros y toxicológicamente inocuos. Además, es deseable que el propelente seleccionado sea relativamente no reactivo con las partículas en suspensión y las partículas de agente activo.

55 Así, otro aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo mecánico que comprende una composición que comprende una mezcla de:

i. un polímero de biguanida polimérica y

60 ii. una sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio

o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 El dispositivo mecánico es adecuado para administración respiratoria y puede seleccionarse entre inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores de dosis medida (MDI). En una realización, dicho dispositivo mecánico es un inhalador o una botella pulverizadora. Así, en una realización, se proporciona un inhalador de

polvo, nebulizador y/o inhalador de dosis medida, que comprenden una composición que comprende una mezcla de:

- 5 i. un polímero de biguanida polimérica y
- ii. una sal de alquil y/o dialquil oxietilen metil amonio
- o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 Preferiblemente, dicho dispositivo médico es capaz de formar aerosoles. Preferiblemente, dicho aerosol comprende partículas de aerosol con un diámetro promedio de menos de 1 µm. El inhalador también puede comprender la composición según la presente invención formulada como un polvo.

Ejemplos

- 15 Ejemplo 1

Ensayos de susceptibilidad in vitro de un posible nuevo tratamiento para *Aspergillus* resistente a azol

- 20 El propósito de este experimento fue investigar la posible actividad in vitro de un nuevo compuesto con posible actividad antifúngica, incluido *Aspergillus* resistente a azol. La infección humana causada por *Aspergillus fumigatus* resistente a azol parece estar aumentando en varios países. El hecho de que algunos tipos de *Aspergillus fumigatus* resistentes a azol (TR 34/L98H y TR46/Y121F/T289A) parezcan infectar a pacientes sin exposición previa a los azoles es motivo de preocupación y subraya la importancia del desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos.
- 25

Materiales y método

- 30 Se ensayó la actividad antifúngica de una composición que comprende poli-(cloruro de hexametilén-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio en una proporción de aproximadamente 1:1 con respecto a la cantidad molar en *Aspergillus fumigatus* de tipo silvestre (ATCC 204305) y cepas resistentes a azol (TR 34/L98H y TR46/Y121F/T289A) así como se evaluó una muestra clínica de *Fusarium proliferatum* y una muestra clínica de *Scedosporium Apiospermum* por medio de microdilución en caldo EUCAST 1. Este método de ensayo se reconoce actualmente como el estándar de oro para los ensayos de susceptibilidad in vitro de hongos filamentosos. El fármaco de ensayo se diluyó 1:30 en RPMI 1640 para obtener una concentración de ensayo máxima de 100 PPM. El ensayo se realizó tres veces para cada cepa de ensayo. El fármaco de ensayo se ensayó en el rango de concentración de 1-100 ppm.
- 35

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

40

Tabla 1

| | Unidad MIC | <i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC 20430 5 | <i>Aspergillus fumigatus</i> TR 34/L98 H | <i>Aspergillus fumigatus</i> TR46/Y 121F/T 289A | <i>Fusarium Proliferatum</i> (muestra clínica) | <i>Scedosporium Apiospermum</i> (muestra clínica) |
|-------------------|------------|---|--|---|--|---|
| Itraconazol | mg/L | 0,125 | >8 | 1 | >8 | 0,25 |
| Voriconazol | mg/L | 0,5 | 4 | >16 | 4 | 0,25 |
| Anfotericina B | mg/L | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 1 | 4 |
| Natamicina | mg/L | 4 | 4 | 2 | 4 | 2 |
| Terbinafina | mg/L | 2 | 4 | 2 | 1 | >16 |
| Fármaco de ensayo | PPM | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| Fármaco de ensayo | PPM | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| Fármaco de ensayo | PPM | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |

- 45 Los resultados que se muestran en la Tabla 1 demuestran que una composición que comprende poli-(cloruro de hexametilén-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil)amonio tiene una alta actividad antifúngica frente a todos los hongos filamentosos ensayados.

Referencias

1. Rodríguez-Tudela JL, Arendrup MC, Arikan S, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, et al, EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E: DEF 9.1: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. Def. 2008;9:1-13.
2. Christen Rune Stensvold & Lise Nistrup Jørgensen & Maiken Cavling Arendrup Azole-Resistant Invasive Aspergillosis: Relationship to Agriculture Curr Fungal Infect Rep (2012) 6:178-191.
3. Astvad KM, Jensen RH, Hassan TM, Mathiasen EG, Thomsen GM, Pedersen UG, Christensen M, Hilberg O, Arendrup MC. First detection of TR46/Y121F/T289A and TR34/L98H alterations in *Aspergillus fumigatus* isolates from azole-naïve patients in Denmark despite negative findings in the environment. Ver comentario en PubMed Commons below Antimicrob Agents Chemother. 2014 Sep;58(9):5096-101.

Ejemplo 2

A un perro (Westy Highland) con una infección fúngica en la piel se le administró el siguiente tratamiento: la fórmula contenía: detergente natural sin perfume (champú de aproximadamente 60 ml) con 10 ml de adición de una disolución mixta equivalente de cloruro de hexametileno-guanidinio (disolución al 25 %) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil)amonio (disolución al 70 %). La fórmula se denomina en adelante champú biomédico (SH).

Procedimiento: primero se aclaró bien el pelaje del perro con agua templada, después de lo cual se frotó SH en el pelaje y la piel del perro. Se cubrió todo el cuerpo del perro y se le frotó con SH. El SH se dejó en el pelaje entre 5-10 minutos (el SH necesita 5-10 minutos para actuar). Después se aclaró al perro y se seca bien con una toalla. El mismo procedimiento se repite en total 3 veces con un intervalo de una semana.

Resultados: la infección fúngica de la piel se eliminó completamente después del segundo lavado, sin embargo, para asegurar/prevenir la reinfección, se recomienda encarecidamente repetir un 3^{er} lavado. El perro ha estado libre de hongos durante un mes y medio hasta la fecha sin ninguna recurrencia.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Ensayo de susceptibilidad in vitro de desinfectante con posible efecto sobre *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA).

El desinfectante se ensayó en una cepa de MRSA representada por el linaje clonal internacional (CC): CC8(USA300), que es relevante en infecciones humanas. El desinfectante ensayado fue una composición líquida que comprendía cantidades equimolares de poli-(cloruro de hexametileno-guanidinio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil)amonio. El desinfectante se diluyó en caldo MH hasta una suspensión de 51200 ppm y a partir de ahí se prepararon diluciones dobles que oscilaron entre 25600 y 25 ppm. El CC8 (USA300) se ensayó mediante siembra directa en placas de agar al 5% en sangre. Después del crecimiento durante la noche a 35 °C, solo se observó un ligero crecimiento en la placa que contenía 50 ppm de desinfectante, donde se observaron 3 colonias, mientras que no se observó crecimiento en las placas restantes; cf. la tabla 2. Por lo tanto, se ve que el desinfectante parece tener un efecto potente sobre *S aureus* (MRSA-CC8-USA300).

Tabla 2. Serie de diluciones del desinfectante ensayado para determinar su efecto sobre el crecimiento de MRSA-CC8-USA300 en placas de agar sangre.

| Concentración de desinfectante/ppm | Unidades formadoras de colonias |
|------------------------------------|---------------------------------|
| 25600 | 0 |
| 12800 | 0 |
| 6400 | 0 |
| 3200 | 0 |
| 1600 | 0 |
| 800 | 0 |
| 400 | 0 |
| 200 | 0 |
| 100 | 0 |
| 50 | 0 |

| Concentración de desinfectante/ppm | Unidades formadoras de colonias |
|------------------------------------|---------------------------------|
| 25 | 3 |

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexameten-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o infección fúngica, en donde la composición está formulada para administración nasal, pulmonar y/o bronquial.
5
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una infección por aspergilosis.
- 10 3. La composición para uso según la reivindicación 2, en donde dicha aspergilosis es aspergilosis pulmonar invasiva o no invasiva.
4. La composición para uso según la reivindicación 3, en donde dicha aspergilosis pulmonar invasiva es aspergilosis invasiva aguda, aspergilosis invasiva diseminada o aspergilosis necrosante crónica.
15
5. La composición para uso según la reivindicación 3, en donde dicha aspergilosis pulmonar no invasiva es aspergiloma y/o aspergilosis broncopulmonar alérgica.
6. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexameten-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil)amonio en una proporción de aproximadamente 1:1.
20
7. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un agente activo adicional.
25
8. La composición para su uso según la reivindicación 7, en donde dicho agente activo adicional es adecuado para tratar, prevenir o mejorar la aspergilosis.
9. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se administra como aerosoles.
30
10. Una composición que comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexameten-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio y al menos un componente adicional, en donde dicha composición es una formulación para administración nasal, pulmonar y/o bronquial.
35
11. Un dispositivo mecánico adecuado para administración respiratoria que comprende una composición que comprende una mezcla de poli-(cloruro de hexameten-guanidio) y propionato de N,N-didecil-N-metil-poli(oxietil) amonio.
- 40 12. El dispositivo mecánico según la reivindicación 11, en donde dicho dispositivo es una botella pulverizadora, un inhalador de polvo, un nebulizador o un inhalador de dosis medida.