



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 346**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03745650 .6**
96 Fecha de presentación : **27.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1496742**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Uso de análogos de tetraciclina no antibacteriana y sus formulaciones para el tratamiento de exotoxinas bacterianas.**

30 Prioridad: **29.03.2002 US 368478 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.05.2011

73 Titular/es: **The Research Foundation of State
University of New York
P.O. Box 9
Albany, New York 12201-0009, US**

72 Inventor/es: **Golub, Lorne, M. y
Walker, Stephen, G.**

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 359 346 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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Quando Las bacterias atacan a un hospedante, hay un período de incubación durante el cual hay síntomas suaves o ausencia de síntomas. El período de incubación varía entre bacterias.

5 Una vez dentro del hospedante, algunas bacterias comienzan a producir exotoxinas. Estas exotoxinas deterioran los tejidos y órganos del hospedante provocando a veces una aparición repentina de una enfermedad hiperaguda que progresa hasta el choque, el coma y la muerte.

10 Por ejemplo, una infección por inhalación con *Bacillus anthracis* (ántrax) puede tener un período de incubación de tres a sesenta días. La muerte por inhalación de ántrax se considera inevitable si no es tratada y probable en tanto como un 95% de los casos tratados si la terapia se comienza más de 48 horas después del comienzo de los síntomas.

15 La falta de síntomas de advertencia, la aparición repentina y la mortalidad casi absoluta, entre otros factores, han hecho que el ántrax sea una enfermedad de elección para ser usada como un arma biológica de destrucción masiva. La amenaza de este arma ha dado importancia a la investigación de modos de tratamiento y prevención del ántrax.

20 Es de particular interés un tratamiento para individuos con riesgo elevado de exposición, así como los que han sido expuestos a ántrax, pero que están sin síntomas. Actualmente están prescritos antibióticos como ciprofloxacina para estos individuos. Debido al carácter variable del largo período de incubación con la forma inhalada de ántrax, los individuos potencialmente expuestos son sometidos a menudo una terapia de antibióticos durante diez y dieciséis días.

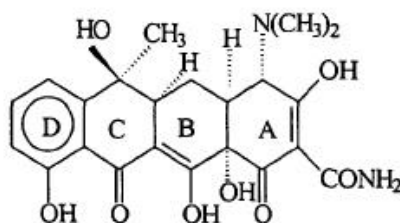
25 Los antibióticos son dirigidos a diana a las propias bacterias. A menudo, en infecciones bacterianas como el ántrax, la terapia convencional de antibióticos es administrada demasiado tarde. Por ejemplo, la ciprofloxacina no tiene sustancialmente ningún efecto sobre las exotoxinas liberadas por las bacterias, que son la causa final de la muerte. Por tanto, una vez que la infección a progresado hasta un punto en el que han sido liberadas suficientes exotoxinas, los antibióticos solos tienen poco o ningún efecto. Incluso si la bacteria ha sido eliminada, las exotoxinas restantes pueden continuar provocando el deterioro de tejidos, conduciendo a la muerte.

30 El problema con la prescripción de antibióticos como un tratamiento para individuos que pueden estar infectados o no con bacterias como el ántrax es la resistencia a los antibióticos. La entidad Center for Disease Control (CDC) ha establecido que la resistencia a los antibióticos es uno de los principales problemas sanitarios en el mundo. Véase www.cdc.gov/antibioticresistance/. Por tanto, la prescripción de un período de diez y seis días de antibióticos a individuos potencialmente expuestos a ántrax aumenta la probabilidad de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos.

35 Por tanto, los tratamientos de la técnica anterior para infecciones bacterianas que liberan exotoxinas, como el ántrax, son desventajosos. Los tratamientos actuales como la administración de ciprofloxacina, no son dirigidos a diana a las exotoxinas mortales ni protegen contra el deterioro de tejidos y órganos. Además de ello, un período potencialmente innecesario de diez y seis días puede conducir a cepas bacterianas resistentes a los antibióticos.

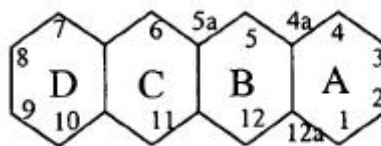
40 Un tratamiento ideal para bacterias que liberan exotoxinas sería la dirección a diana y neutralización, o la incapacitación de las exotoxinas mortales. Este tratamiento proporcionaría una protección contra las exotoxinas sin usar antibióticos hasta que se haya confirmado la infección bacteriana real.

El compuesto tetraciclina es un miembro de una clase de compuestos antibióticos que se denominan tetraciclinas, compuestos de tetraciclina, derivados de tetraciclina y similares. El compuesto tetraciclina exhibe la siguiente estructura general:



Estructura A

El sistema de numeración del núcleo del anillo de tetraciclina es como sigue:



Estructura B

La tetraciclina, así como los derivados terramicina y aureomicina, existen en la naturaleza y son antibióticos bien conocidos. Las tetraciclinas naturales pueden ser modificadas sin pérdida de sus propiedades antibióticas aunque ciertos elementos deben ser retenidos. Las modificaciones que pueden ser hechas o no en la estructura básica de la tetraciclina han sido examinadas por Mitscher en la publicación *The Chemistry of Tetracyclines*, capítulo 6, Marcel Dekker, Publishers, New York (1978). Según Mitscher, los sustituyentes en las posiciones 5-9 del sistema de anillos de la tetraciclina pueden ser modificados sin una pérdida completa de las propiedades antibióticas.

Los cambios en el sistema de anillos básico o la sustitución de los sustituyentes en las posiciones 4 y 10-12, sin embargo, conducen generalmente a tetraciclinas sintéticas con una actividad microbiana sustancialmente menor o efectivamente nula. Algunos ejemplos de tetraciclinas no antibacterianas químicamente modificadas (en lo sucesivo CMT) son 4-desdimetilaminotetraciclina, 4-desdimetilaminosanciclina (6-desmetil-6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina), 4-desdimetilaminominociclina (7-dimetilamino-6-desmetil-6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina) y 4-desdimetilaminodoxiclina (5-hidroxi-6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina).

Además de sus propiedades antimicrobianas, las tetraciclinas se ha descrito que tienen un cierto número de otros usos. Por ejemplo, también se conoce que las tetraciclinas inhiben la actividad de enzimas destructoras de colágeno producidas por células y tejidos de mamíferos (incluidos seres humanos) mediante mecanismos no antibióticos. Estas enzimas incluyen las metaloproteinasas de matriz (MMP) que incluyen colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13), gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) y otras (por ejemplo, MMP-12, MMP-14). Véase Golub et al., *J. Periodont. Res.* 20:12-23 (1985); Golub et al. *Crit. Revs. Oral Biol.Med.* 2:297-322 (1991); patentes de EE.UU. nº 4.666.897, nº 4.704.383, nº 4.935.411, nº 4.935.414. También, es conocido que las tetraciclinas inhiben la pérdida y degradación de proteínas en el músculo esquelético de mamíferos, patente de EE.UU. nº 5.045.538, inhiben NO sintasa inducible, patentes de EE.UU. nº 6.043.231 y nº 5.523.297, y la fosfolipasa A₂, patentes de EE.UU. nº 5.789.395 y nº 5.919.775, y mejoran la producción de IL-10 en células de mamíferos. Estas propiedades provocan que las tetraciclinas sean útiles para tratar un cierto número de enfermedades.

El objeto de esta invención es proporcionar un método para proteger un mamífero que está infectado o en riesgo de ser expuesto a bacterias que producen exotoxinas como el ántrax sin riesgo de resistencia a los antibióticos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que estos y otros objetivos pueden ser conseguidos mediante los siguientes métodos.

En una primera realización de la invención, se proporciona la protección para un mamífero que está en riesgo de contraer un estado asociado con bacterias que producen una exotoxina de calmodulina, una exotoxina de metaloproteinasa o ambas.

En una segunda realización, se proporciona un tratamiento para un mamífero que tiene un estado asociado con bacterias que producen una exotoxina de calmodulina, una exotoxina de metaloproteinasa o ambas.

En una tercera realización, se proporciona una protección de contraer un estado asociado con *B. anthracis* para un mamífero que ha recibido o está programado que reciba una vacuna contra bacterias que producen una exotoxina de calmodulina, una exotoxina de metaloproteinasa o ambas.

En todas las realizaciones, la bacteria es *Bacillus anthracis*.

En una realización, los métodos comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz de una tetraciclina no antibacteriana o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, el método incluye adicionalmente la administración de un antibiótico, junto con la tetraciclina no antibacteriana.

En una realización adicional, la tetraciclina es administrada antes de que sea administrada la vacuna, al mismo tiempo que se administra la vacuna o después de que es administrada la vacuna.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención se refiere al tratamiento de estados asociados con una exotoxina bacteriana con un derivado de tetraciclina, que es CMT-3 o CMT-308.

5 Ejemplos de derivados de tetraciclinas antibacterianas incluyen tetraciclina así como 5-OH (oxitetraciclina, por ejemplo, terramicina®) y derivados de 7-C1 (clorotetraciclina, por ejemplo aureomicina®), que existen en la naturaleza. Las tetraciclinas semisintéticas incluyen, por ejemplo, doxiciclina, minociclina y sanciclina.

Algunos ejemplos de cantidades antibacterianas de miembros de la familia de tetraciclinas incluyen 100 mg/día de doxiciclina, 200 mg/día de minociclina 250mg de tetraciclina cuatro veces al día, 1.000 mg/día de oxitetraciclina, 600 mg/día de demeclociclina y 600 mg/día de limecilina.

10 Ejemplos de tetraciclinas antibacterianas administradas en una cantidad no antibacteriana se exponen en la tabla 1 como sigue:

Tabla 1

Fármaco	Dosis no antimicrobiana máxima	Nivel de umbral antimicrobiano en plasma
Doxiciclina	20 mg b.i.d	1,0 mg/ml
Minociclina	38 mg q.d.	0,8 mg/ml
Tetraciclina	60 mg q.d.	0,5 mg/ml

15 La doxiciclina administrada a una dosis de 20 miligramos dos veces al día es comercializada para el tratamiento de la enfermedad periodontal por la entidad CollaGenex Pharmaceuticals, Inc. de Newtown, Pennsylvania bajo la marca registrada Periostat®.

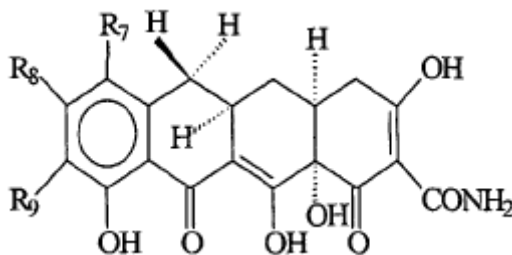
20 Sin embargo, en la invención se administran compuestos de tetraciclina no antibacterianos seleccionados entre CMT-3 y CMT-308. Para esta realización, ha sido definida una clase de compuestos que está estructuralmente relacionada con la tetraciclinas antibióticos, pero que tienen su actividad antibiótica sustancial o completamente eliminada por modificación química, la eliminación sustancial de la actividad antibiótica se produce cuando la actividad antibiótica es diez veces menor que la de la tetraciclina y, preferentemente, cinco veces menor que la de la doxiciclina.

25 Un grupo de este tipo de tetraciclinas no antibacterianas químicamente modificadas (CMT) incluye los derivados antibacterianos de 4-desdimetilaminotetraciclina. Algunos ejemplos de tetraciclinas no antibacterianas incluyen los compuestos genérica o específicamente descritos en la solicitud de patente de EE.UU. en trámite nº de serie 09/573.654 presentada el 18 de mayo de 2000.

Algunos ejemplos de derivados de 4-desdimetilaminotetraciclina adecuados incluyen las siguientes fórmulas generales (I) a (IV):

Fórmula general (I)

30 La estructura A representa los derivados de 4-desdimetilaminosanciclina (CMT-3)



Estructura A

en la que R₇, R₈ y R₉ tomados conjuntamente en cada caso tienen los siguientes significados:

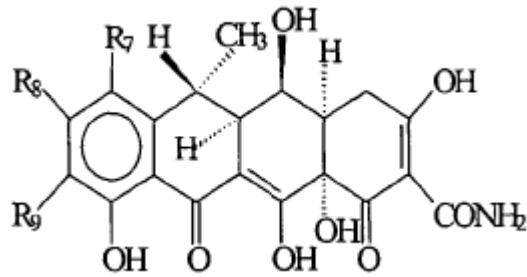
ES 2 359 346 T3

	R ₇	R ₈	R ₉
	azido	hidrógeno	hidrógeno
	dimetilamino	hidrógeno	azido
	hidrógeno	hidrógeno	azido
	dimetilamino	hidrógeno	amino
	acilamino	hidrógeno	hidrógeno
	amino	hidrógeno	nitro
	hidrógeno	hidrógeno	(N,N-dimetil)glicilamino
	amino	hidrógeno	amino
	hidrógeno	hidrógeno	etoxitiocarbonilto
	dimetilamino	hidrógeno	acilamino
	dimetilamino	hidrógeno	diazonio
	dimetilamino	cloro	amino
	hidrógeno	cloro	amino
	amino	cloro	amino
	acilamino	cloro	acilamino
	amino	cloro	hidrógeno
	acilamino	cloro	hidrógeno
	monoalquilamino	cloro	amino
	nitro	cloro	amino
	dimetilamino	cloro	acilamino
	dimetilamino	cloro	dimetilamino
	acilamino	hidrógeno	hidrógeno
	hidrógeno	hidrógeno	acilamino
(CMT-301)	bromo	hidrógeno	hidrógeno
(CMT-302)	nitro	hidrógeno	hidrógeno
(CMT-303)	hidrógeno	hidrógeno	nitro
(CMT-304)	acetamido	hidrógeno	hidrógeno
(CMT-305)	hidrógeno	hidrógeno	acetamido
(CMT-306)	hidrógeno	hidrógeno	dimetilamino
(CMT-307)	amino	hidrógeno	hidrógeno
(CMT-308)	hidrógeno	hidrógeno	amino
(CMT-309)	hidrógeno	hidrógeno	dimetilaminoacetamido
(CMT-310)	dimetilamino	hidrógeno	hidrógeno
(CMT-311)	hidrógeno	hidrógeno	palmitamido

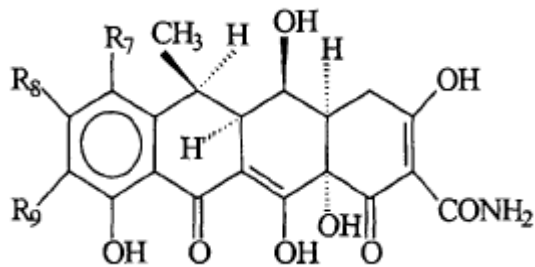
	R ₇	R ₈	R ₉	R ₂
(CMT-312)	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	CONHCH ₂ -pirrolidin-1-ilo
(CMT-313)	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	CONHCH ₂ -piperadin-1-ilo
(CMT-314)	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	CONHCH ₂ -morfolin-1-ilo
(CMT-315)	hidrógeno	hidrógeno	hidrógeno	CONHCH ₂ -piperazin-1-ilo

Fórmula general (II)

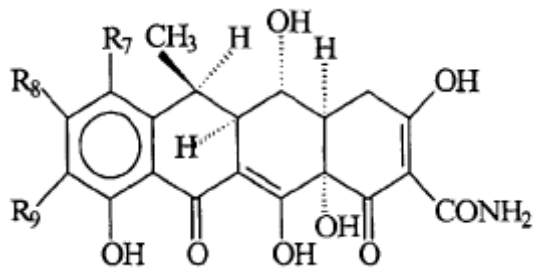
Las estructuras B a E representan los derivados de 4-desdimetilaminodoxiciclina (CMT-8)



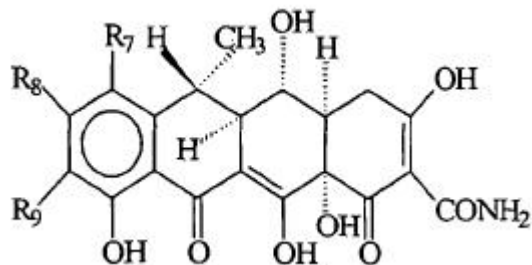
Estructura B



Estructura C



Estructura D



Estructura E

en las que R₇, R₈ y R₉ tomados conjuntamente en cada caso tienen los siguientes significados:

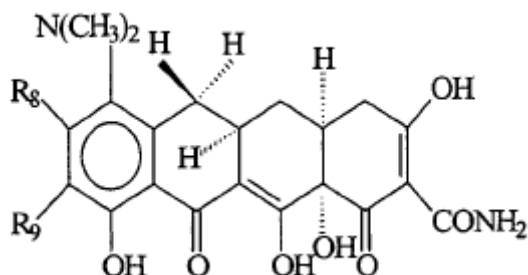
ES 2 359 346 T3

	R ₇	R ₈	R ₉
	azido	hidrógeno	hidrógeno
	dimetilamino	hidrógeno	azido
	hidrógeno	hidrógeno	azido
	dimetilamino	hidrógeno	amino
	acilamino	hidrógeno	hidrógeno
	amino	hidrógeno	nitro
	hidrógeno	hidrógeno	(N,N-dimetil)glicilamino
	amino	hidrógeno	amino
	hidrógeno	hidrógeno	etoxitiocarboniltio
	dimetilamino	hidrógeno	acilamino
	hidrógeno	hidrógeno	diazonio
	diazonio	hidrógeno	hidrógeno
	etoxitiocarboniltio	hidrógeno	hidrógeno
	dimetilamino	cloro	amino
	amino	cloro	amino
	acilamino	cloro	acilamino
	hidrógeno	cloro	amino
	amino	cloro	hidrógeno
	acilamino	cloro	hidrógeno
	monoalquilamino	cloro	amino
	nitro	cloro	amino
(CMT-801)	hidrógeno	hidrógeno	acetamido
(CMT-802)	hidrógeno	hidrógeno	dimetilaminoacetamido
(CMT-803)	hidrógeno	hidrógeno	palmitamido
(CMT-804)	hidrógeno	hidrógeno	nitro
(CMT-805)	hidrógeno	hidrógeno	amino
(CMT-806)	hidrógeno	hidrógeno	dimetilamino

	R ₇	R ₈	R ₉	R ₂
(CMT-807)	Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno	CONHCH ₂ -pirrolidin-1-ilo
(CMT-808)	Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno	CONHCH ₂ -piperadin-1-ilo
(CMT-809)	Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno	CONHCH ₂ -piperazin-1-ilo

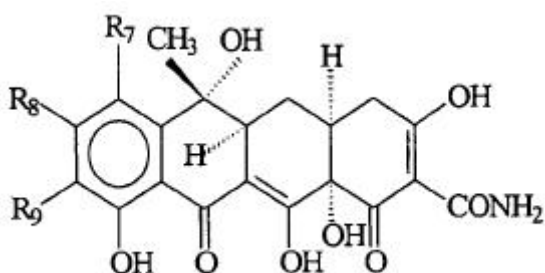
Fórmula general (III)

La estructura F representa los derivados de 4-desdimetilaminociclina (CMT-10)

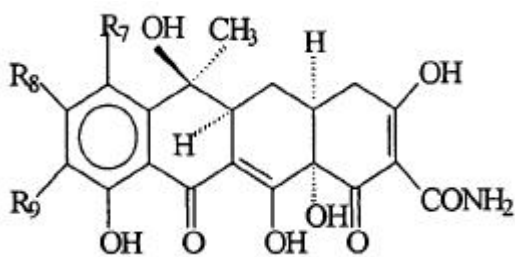


Estructura F

5 en la que R_8 es hidrógeno o halógeno y R_9 se selecciona entre el grupo que consiste en nitro (CMT-1002), (N,N-dimetil)glicilamino, etoxitiocarbonylo. Un compuesto relacionado con la estructura F tiene un grupo 7-trimetilamonio en lugar del grupo 7-dimetilamino, es decir, 7-trimetilamoniosanciclina (CMT-1001).

Fórmula general (IV)

Estructura G



Estructura H

en las que R_7 , R_8 y R_9 , tomados conjuntamente en cada caso tienen los siguientes significados:

ES 2 359 346 T3

R ₇	R ₈	R ₉
amino	hidrógeno	hidrógeno
nitro	hidrógeno	hidrógeno
azido	hidrógeno	hidrógeno
dimetilamino	hidrógeno	azido
hidrógeno	hidrógeno	amino
hidrógeno	hidrógeno	azido
hidrógeno	hidrógeno	nitro
bromo	hidrógeno	hidrógeno
dimetilamino	hidrógeno	amino
acilamino	hidrógeno	hidrógeno
hidrógeno	hidrógeno	acilamino
amino	hidrógeno	nitro
hidrógeno	hidrógeno	(N,N-dimetil)glicilamino
amino	hidrógeno	amino
dietilamino	hidrógeno	hidrógeno
hidrógeno	hidrógeno	etoxitiocarboniltio
dimetilamino	hidrógeno	metilamino
dimetilamino	hidrógeno	acilamino
dimetilamino	cloro	amino
amino	cloro	amino
acilamino	cloro	acilamino
hidrógeno	cloro	amino
amino	cloro	hidrógeno
acilamino	cloro	hidrógeno
monoalquilamino	cloro	amino
nitro	cloro	amino

CMT adicionales incluyen 4-desdimetilaminotetraciclina (CMT-1), tetraciclina-nitrilo (CMT-2), 4-desdimetilaminoclorotetraciclina (CMT-4), 4-desdimetilamino-4-hidroxitetraciclina (CMT-6), 2a-deshidroxi-4-desdimetilaminotetraciclina (CMT-7) y 1-desoxi-12a-deshidroxi-4-desdimetilaminotetraciclina (CMT-9).

5 Los compuestos de tetraciclina no antibacterianos pueden ser usados en cantidades mayores que las tetraciclinas antibacterianas, aunque evitando la destrucción indiscriminada de bacterias y el surgimiento de bacterias resistentes. Por ejemplo, la 6-desmetil-6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina (CMT-3) puede ser administrada en dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/día, que producen niveles en suero en seres humanos de aproximadamente 1 µg/ml, o de 40 a aproximadamente 200 mg/día, en cantidades que dan lugar a niveles en suero en seres humanos de aproximadamente 1,55 µg/ml a aproximadamente µg/ml.

10 Las tetraciclinas químicamente modificadas pueden ser preparadas mediante métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo Mitscher L.A., The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics, Marcel Dekker, New York (1978), cap. 6, y las patentes de EE.UU. 4.704.383 y 5.532.227.

15 La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de CMT-3 y CMT-308. La presente invención abarca las sales, incluidas las sales por adición de ácidos y metálicas. Estas sales se forman mediante procedimientos bien conocidos. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se quiere indicar los ácidos y metales formadores de sales que no contribuyan sustancialmente a la toxicidad del compuesto.

20 Algunos ejemplos de sales adecuadas incluyen sales de ácidos minerales como ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, benzoico, glicólico, glucónico, glutónico, succínico, arilsulfónico, por ejemplo p-toluenosulfónico y similares.

Después de la preparación, los nuevos compuestos de la presente invención pueden ser convenientemente purificados mediante métodos estándar conocidos en la técnica. Algunos ejemplos adecuados incluyen la cristalización en un disolvente adecuado o la cromatografía en columna de partición.

25 La composición farmacéutica preferida para ser usada en el método de la invención incluye una combinación del compuesto de tetraciclina en un vehículo o excipiente farmacéutico adecuado, como es comprendido por los expertos en la técnica. Ejemplos de vehículos y excipientes incluyen almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico o sus sales, estearato de magnesio o calcio, talco, grasas o aceites vegetales, gomas y glicoles.

30 El compuesto de tetraciclina puede ser administrado a mamíferos mediante una liberación sostenida, como es conocido en la técnica. La administración por liberación sostenida es un método de administración de fármacos para conseguir un cierto nivel del fármaco durante un período de tiempo particular. Normalmente el nivel se mide mediante la concentración en suero.

35 Los compuestos de tetraciclina de la invención pueden ser administrados por vía sistémica. La administración sistémica puede ser enteral o parenteral. La administración enteral es una vía preferida de suministro de la tetraciclina y son fácilmente formuladas composiciones que incluyen el compuesto de tetraciclina con diluyentes o vehículos apropiados y similares. Pueden ser empleadas formulaciones líquidas o sólidas (por ejemplo, comprimidos o cápsulas de gelatina).

40 La administración se puede realizar también mediante un nebulizador o pulverización líquida. La nebulización es una vía preferida de suministro de la tetraciclina en situaciones en las que el sistema respiratorio está particularmente infectado, por ejemplo en el caso de inhalación de ántrax. Utilizando un nebulizador, la tetraciclina es llevada directamente al sistema respiratorio de los individuos a través de la inspiración.

45 Está contemplada también la administración parenteral de los compuestos de tetraciclina de la invención (por ejemplo inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea). Las formulaciones que usan diluyentes, vehículos, etc. convencionales como son conocidos en la técnica pueden ser empleadas para suministrar el compuesto.

50 Alternativamente, el suministro de los compuestos de tetraciclina incluye una aplicación tópica. La administración tópica es adecuada en infecciones cutáneas como, por ejemplo, ántrax cutáneo. Las composiciones que se estiman adecuadas para este uso tópico incluyen geles, pomadas, lociones, ungüentos y similares. El suministro por liberación controlado de tetraciclinas tópicas puede ser empleado como es actualmente usado en odontología como ATRIDOX® (liberación controlada de doxiciclina tópica) y ARESTIN® (liberación controlada de minociclina tópica).

55 La cantidad de compuesto de tetraciclina administrado es cualquier cantidad eficaz para reducir los estados inhibidores asociados con una exotoxina bacteriana en el mamífero infectado. Las cantidades preferidas reales de compuesto de tetraciclina en un caso especificado variarán según las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación y el sujeto particular que esté siendo tratado. La dosis apropiada del compuesto

de tetraciclina puede ser fácilmente determinada por los expertos en la técnica.

La cantidad mínima del compuesto de tetraciclina administrado a un ser humano es la cantidad más baja capaz de proporcionar un tratamiento eficaz de los estados. El tratamiento eficaz es una reducción o inhibición de los estados, una reducción o inhibición de la destrucción de tejidos y/o prevención de la muerte del mamífero.

5 La cantidad máxima para un mamífero es la cantidad más elevada que no provoca efectos secundarios no deseables o no tolerables. Estas dosis pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las CMT pueden ser administradas por vía sistémica a un mamífero en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 60 mg/kg/día y preferentemente de aproximadamente 0,3 mg/kg/día a aproximadamente 18 mg/kg/día. El facultativo es dirigido por la habilidad y los conocimientos en este campo y la presente invención incluye, sin limitación, las dosificaciones que sean eficaces para conseguir la actividad antibacteriana deseada.

10 La dosis apropiada del compuesto de tetraciclina para una administración tópica puede ser también fácilmente determinada por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una administración tópica de CMT en cantidades hasta aproximadamente 25% (p/p) en un vehículo puede ser administrada sin ninguna toxicidad en un ser humano. Son preferidas cantidades de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%.

15 Las tetraciclinas de la presente invención protegen los mamíferos en riesgo de contraer un estado asociado con las exotoxinas bacterianas calmodulina y/o metaloproteínasa. La exotoxina calmodulina, conocida de otro modo como toxina de adenilato ciclasa, cataliza la conversión de ATP en cAMP. En la invención reivindicada, la exotoxina calmodulina es el factor de edema (EF) del ántrax (provocado por *Bacillus anthracis*).

20 La exotoxina metaloproteínasa es una hidrolasa péptida que usa un metal, como el zinc, en el mecanismo catalítico. En la invención reivindicada, el factor letal (LF) del ántrax es exotoxina de metaloproteínasa de zinc.

Muchas bacterias producen estas exotoxinas como parte de su ciclo vital. Por ejemplo, *Clostridium perfringens*, *Bordetella pertussis*, *Bacterioides fragilis* y *Pseudomonas aeruginosa* son bacterias distintas de *Bacillus anthracis* que producen exotoxinas.

25 Un mamífero que se puede aprovechar de la presente invención podría ser cualquier mamífero. Las categoría de mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos, animales de granja, animales domésticos, animales de laboratorio, etc. Algunos ejemplos de animales de granja incluyen vacas, cerdos, caballos, cabras, etc. Algunos ejemplos de animales domésticos incluyen perros, gatos, etc. Algunos ejemplos de animales de laboratorio incluyen ratas, ratones, conejos, cobayas, etc.

30 Un mamífero en riesgo de contraer un estado asociado con una bacteria que produce una exotoxina de calmodulina o una exotoxina de metaloproteínasa, o ambas, incluye mamíferos que han sido, se sospecha que han sido o se espera que han sido expuestos o infectados con una bacteria que produce estas exotoxinas. Los mamíferos que han sido expuestos a una bacteria que produce una exotoxina de calmodulina o una exotoxina de metaloproteínasa o ambas incluyen, por ejemplo, personal militar, individuos que manejan pieles de animales, individuos que viven en zonas endémicas, profesionales de la atención sanitaria que pueden tratar o haber tratado individuos infectados e individuos que han estado en contacto o en las proximidades de una zona que ha sido ensayada como positiva en cuanto a la presencia de estas bacterias.

35 La invención incluye también la administración de un antibiótico, como ciprofloxacina o doxiciclina a un individuo que tiene un estado asociado con bacterias que producen una exotoxina de calmodulina, una exotoxina de metaloproteínasa, o ambas, junto con la tetraciclina. El antibiótico puede ser administrado, antes, simultáneamente o después de que se administre la tetraciclina.

40 En una realización, el mamífero puede haber recibido o puede estar programado para recibir una vacuna contra una bacteria que produce una exotoxina de calmodulina o metaloproteínasa o ambas. Las tetraciclinas de la presente invención pueden ser administradas, antes, durante o después de la administración de una vacuna contra una bacteria que produce una exotoxina de calmodulina o metaloproteínasa, o ambas.

45 La tetraciclina de la presente invención proporciona a un hospedante una protección contra estados asociados con las exotoxinas bacterianas de metaloproteínasa y/o calmodulina. Los estados asociados con estas exotoxinas bacterianas incluyen las reacciones que se producen una vez que una bacteria entra en el hospedante.

50 Ejemplos de tales estados incluyen hemólisis, inhibición de la síntesis de proteínas, parálisis flácida, parálisis espástica, emesis, inflamación, fiebre, choque, reacciones eritematosas localizadas, destrucción de tejidos, diarrea y otros estados conocidos en la técnica, incluida la muerte.

REIVINDICACIONES

1. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso en la protección de un mamífero en riesgo de contraer un estado asociado con *Bacillus anthracis* en el que una cantidad eficaz de dicha CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mamífero.
- 5 2. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso en el tratamiento de un mamífero que tiene un estado asociado con *Bacillus anthracis* en el que una cantidad eficaz de dicha CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mamífero.
3. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que adicionalmente se ha de administrar un antibiótico.
- 10 4. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que el antibiótico es ciprofloxacina.
5. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que el antibiótico es doxiciclina.
- 15 6. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso en la protección de un mamífero que ha recibido o está programado que reciba una vacuna contra *Bacillus anthracis*, frente a contraer un estado asociado con *Bacillus anthracis*, en el que una cantidad eficaz de dicha CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mamífero.
7. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la CMT-3 o CMT-308, o la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar antes de que se administre la vacuna.
- 20 8. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la CMT-3 o CMT-308, o la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mismo tiempo que se administra la vacuna.
- 25 9. CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la CMT-3 o CMT-308, o la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar después de que se administre la vacuna.
- 30 10. Uso de CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para la preparación de un medicamento para proteger un mamífero en riesgo de contraer un estado asociado con *Bacillus anthracis*, en el que una cantidad eficaz de dicha CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mamífero.
11. Uso de CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para la preparación de un medicamento para tratar un mamífero que tiene un estado asociado con *Bacillus anthracis*, en el que una cantidad eficaz de dicha CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mamífero.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que adicionalmente se ha de administrar antibiótico.
- 35 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el antibiótico es ciprofloxacina.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el antibiótico es doxiciclina.
- 40 15. Uso de CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, para la preparación de un medicamento para proteger un mamífero que ha recibido o está programado que reciba una vacuna contra *Bacillus anthracis*, frente a contraer un estado asociado con *Bacillus anthracis*, en el que una cantidad eficaz de dichas CMT-3 o CMT-308, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mamífero.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la CMT-3 o CMT-308, o la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar antes de que se administre la vacuna.
- 45 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la CMT-3 o CMT-308, o la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar al mismo tiempo que se administra la vacuna.
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la CMT-3 o CMT-308, o la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, se ha de administrar después de que se administre la vacuna.