(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 389 539**

(51) Int. Cl.:

A61P 31/04	(2006.01)
A61P 31/10	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)
A61K 31/43	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)
A61K 31/7048	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03700218 .5**

(96) Fecha de presentación: **24.01.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1478438**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

(54) Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento del asma**

(30) Prioridad:
25.01.2002 AU PS017702

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

(73) Titular/es:
ATOPIC PTY LTD. (100.0%)
3 TARA STREET
WOOLLAHRA, NSW 2025, AU

(72) Inventor/es:
BORODY, THOMAS, JULIUS

(74) Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 539 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

Métodos y composiciones para el tratamiento del asma

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del asma.

Antecedentes de la invención

Mucositis se refiere a la inflamación de las membranas mucosas causada por una infección. En el tracto respiratorio, la mucositis afecta no solamente a la nariz, a los senos y a las vías respiratorias grandes sino también a las vías respiratorias pequeñas de los pulmones. A la mucositis de la nariz y de los senos se le llama rinosinusitis crónica. En las vías respiratorias más pequeñas se denomina asma.

El asma es un trastorno común que causa una notable morbilidad y una importante mortalidad. La incidencia del asma en los Estados Unidos y otros países occidentales es superior al 5 % y va en aumento. Sólo en los Estados Unidos el asma afecta aproximadamente a 17 millones de personas y representa casi medio millón de ingresos hospitalarios cada año.

En general la causa de la mucositis crónica en el tracto respiratorio no se conoce. Sin embargo, en un porcentaje de pacientes, parece que están presentes dentro de las mucosidades organismos fúngicos superficiales o no invasivos. Parece que la mucositis del tracto respiratorio es causada, al menos en parte, por una infección fúngica crónica.

Típicamente, la mucositis se puede tratar con cirugía, terapia con esteroides o con agentes antiinflamatorios. Sin embargo tales terapias no se dirigen a los componentes infecciosos de la mucositis.

El tratamiento alternativo puede incluir la administración mucosal de un agente antifúngico. La patente de Estados Unidos Nº 6.291.500 (Ponikau) describe el tratamiento de la mucositis inducida por hongos no invasivos mediante la administración mucosal de una formulación que incluye un agente anti-fúngico. Según Ponikau, la formulación puede incluir también un antibiótico.

El autor de esta solicitud ha observado que aunque tal administración mucosal puede reducir los síntomas de la mucositis, eliminar la gravedad o reducir las recaídas de la enfermedad si se administra durante un largo período de tiempo, este tipo de terapia de un agente anti-fúngico administrado superficialmente a la mucosa tiene la desventaja de que no ataca al componente invasivo de la infección fúngica. De hecho la administración mucosal tiene el potencial de llevar al desarrollo de hongos resistentes cuando sólo una pequeña cantidad del agente anti-fúngico alcanza los hongos que habitan en las capas más profundas de las membranas mucosales permitiendo que estos se multipliquen a bajos niveles de exposición anti-fúngica, aumentando de este modo el problema subyacente.

El documento WO 02/07682 (Vyden) describe el tratamiento de trastornos atópicos, incluyendo el asma, que utiliza un agente anti-fúngico y un antibiótico, en el que el tratamiento requiere también la reducción o la interrupción del uso de emolientes por parte del paciente.

El autor de esta solicitud ha encontrado sorprendentemente, sin embargo, que tal reducción o interrupción del uso de emolientes es de hecho frecuentemente innecesario, y se puede conseguir un tratamiento eficaz del asma utilizando al menos un agente anti-fúngico y al menos dos agentes anti-bacterianos sin necesidad de una reducción o interrupción del uso de emolientes

Chodosh *et al.* (1988, Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 53: 22-28) describen ensayos separados que comparan la eficacia de los agentes anti-bacterianos doxiciclina, amoxicilina, cefalexina, cefaclor y enoxacina para tratar las infecciones bacterianas en la bronquitis crónica y en el asma.

Druce (1993, Immunol Allergy Clinics N. Am. 13: 119-132) hace una revisión de agentes, estrategias y técnicas de diagnóstico, tratamientos, y problemas relacionados con la sinusitis. Un protocolo de tratamiento para los síntomas crónicos relacionados con los senos incluía (1) amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, (2) pulverización nasal acuosa con beclometasona, (3) guaifenesina-pseudoefedrina, (4) inhalación de vapor, y (5) pulverización o irrigación salina nasal.

Oliveira *et al.* (1997, Ann. Allergy Asthma Immunol. 79: 70-74) describen un estudio que demuestra que los niños con rinitis alérgica y sinusitis con asma mejoraron su hiperreactividad bronquial no específica frente a la exposición a la metacolina y redujeron sus síntomas relacionados con la sinusitis después de 30 días con la administración concurrente de solución salina intranasal, prednisona, sulfametoxazol y trimetoprim, azatadina y pseudoefedrina.

Travis *et al.* (1991, Human Pathol. 22: 1240-1248) describen dos casos de enfermedad fúngica broncopulmonar alérgica causada por organismos *Curvularia*. Un paciente fue tratado durante tres años, primero con ketoconazol y después con terbinafina.

Andes *et al.* (2000, Clin. Infect. Dis. 31: 202-204) describen un informe de terapia antifúngica prolongada satisfactoria utilizando itraconazol oral para sinusitis fúngica alérgica refractaria en un paciente.

Hürlimann & Fäh (2001, Dermatology 202: 330-332) describe dos pacientes que padecen rinitis alérgica, asma y dermatitis provocadas por el hongo *Trichophyton rubrum.* Los síntomas de alergia mejoraron durante la terapia oral con el agente antifúngico terbinafina y volvieron después de la discontinuación de éste.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un tratamiento eficaz para que el asma con mucositis en el tracto respiratorio se elimine o al menos mejore sustancialmente las deficiencias de la técnica anterior.

Sumario de la invención

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento mediante administración sistémica de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma, en la que la composición comprende cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un agente anti-fúngico y dos o más agentes anti-bacterianos.

Típicamente el al menos un agente anti-fúngico se selecciona del grupo que consiste en: anfotericina B, flucitosina, ketoconazol, miconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvina, clotrimazol, econazol, terconazol, butoconazol, oxiconazol, sulconazol, supraconazol, voriconazol, ciclopiroxolamina, haloprogina, tolnaftato, naftifina, hidrocloruro de terbinafina, morfolinas, nistatina, natamicina, butenafina, ácido undecilénico, ácido propriónico y ácido caprílico.

Más típicamente el al menos un agente anti-fúngico se selecciona del sub-grupo que consiste en: anfotericina B; ketoconazol; fluconazol; e hidrocloruro de terbinafina.

Típicamente los dos o más agentes anti-bacterianos pertenecen a una o más de las siguientes clases: tetraciclinas, penicilinas, macrólidos, quinolonas, cloranfenicol, rifamicinas, sulfonamidas, co-trimoxazol, y oxazolidinonas.

Más típicamente los agentes anti-bacterianos son una tetraciclina, un macrólido o una rifamicina.

Lo más típicamente los agentes anti-bacterianos se seleccionan del grupo que consiste en: doxiciclina, clortetraciclina, hidrocloruro de tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, minociclina, penicilina, amoxicilina, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, espiramicina, oleandomicina, josamicina, kitasamicina, fluritromicina, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacino, perfloxacino, amifloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, esparfloxacino, levofloxacino, rifabutina, rifampicina, rifapentina, sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfasalazina, sullfafenazol, dapsona, sulfacitidina, y linezolid.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos doxiciclina y rifabutina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos claritromicina y rifampicina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos doxiciclina y rifampicina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos claritromicina y rifabutina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos hidrocloruro de tetraciclina y rifampicina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico fluconazol y los agentes anti-bacterianos claritromicina y rifabutina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico fluconazol y los agentes anti-bacterianos azitromicina y rifampicina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos azitromicina y rifabutina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos eritromicina y amoxicilina.

En una realización particularmente preferida la composición farmacéutica comprende el agente anti-fúngico hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos claritromicina y doxiciclina.

Típicamente, la composición puede incluir además uno o más de los siguientes: un agente mucolítico, un esteroide, un descongestionante y/o un broncodilatador.

La composición farmacéutica según la invención puede ser para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma en un individuo que lo necesite. El tratamiento en una realización no implica la interrupción del uso de emolientes por parte del individuo.

La administración sistémica puede ser administración oral o parenteral de la composición. La composición puede estar en cualquier forma adecuada para administración sistémica, por ejemplo en la forma de una cápsula, comprimido, caplet (comprimido con forma de cápsula), solución o suspensión.

La presente invención proporciona además el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un agente anti-fúngico y dos o más agentes anti-bacterianos para la fabricación de un medicamento para administración sistémica para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma.

También se proporciona según la invención el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de la composición farmacéutica definida en esta memoria en la fabricación de un medicamento para administración sistémica para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma.

En un uso preferido, el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma se lleva a cabo en un individuo que lo necesite. El tratamiento en una realización no implica la interrupción del uso de emolientes por parte del individuo.

Se proporciona además según la invención el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un agente anti-fúngico y al menos dos agentes anti-bacterianos en la fabricación de un medicamento para administración sistémica para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma en un individuo que lo necesite, donde el tratamiento no implica la interrupción del uso de emolientes por parte del individuo.

Definiciones

Como se usa en esta memoria el término "tratamiento" se refiere a cualquiera y a todos los usos que alivian una enfermedad o sus síntomas, o que de otra manera previenen, dificultan, retrasan, o invierten el progreso de la enfermedad u otros síntomas indeseables de cualquier manera que fuere. Por lo tanto, "tratamiento" significa no sólo el tratamiento diseñado para curar o eliminar los síntomas en un individuo, sino también para mantener la terapia (llamada 'terapia de mantenimiento') diseñada para controlar y eliminar la aparición de síntomas. El tratamiento puede ser durante un período de tiempo definido, o se puede proporcionar de forma continua dependiendo de las circunstancias particulares de un individuo dado.

Como se usa en esta memoria el término "agente anti-bacteriano " se refiere a cualquier agente que es capaz de matar las bacterias o que se usa en el tratamiento o erradicación de infecciones causadas por bacterias. Esto incluye tanto los antibióticos aislados de fuentes naturales como los anti-bacterianos generados sintéticamente.

Como se usa en esta memoria el término "emoliente" se refiere a cualquier producto aplicado a la piel que suaviza la irritación de la piel, incluyendo, por ejemplo, pomadas, linimentos, lociones, cremas, humectantes, aceites, suavizantes de la piel, jabones, champús, filtros solares, cosméticos y similares.

Como se usa en esta memoria el término "simultáneamente" significa la administración dentro de un periodo de 24 horas. Esto es, para recibir los beneficios de las realizaciones de la invención no es necesario que la administración de cada uno de los agentes activos tenga lugar exactamente al mismo tiempo, sino más bien que el individuo reciba estos agentes dentro de un periodo de 24 horas.

Mejor modo de realizar la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar pacientes con mucositis respiratoria que es el asma. Las realizaciones preferidas de la presente invención proporcionan combinaciones de agentes anti-fúngicos y agentes anti-bacterianos que se pueden usar para el tratamiento eficaz de infecciones fúngicas y bacterianas profundamente arraigadas que llevan a estos estados de inflamación. Los agentes anti-bacterianos usados en las formas preferidas de la presente invención son antibióticos u otros agentes anti-bacterianos que sean adecuados para la erradicación de diferentes infecciones bacterianas.

La presente invención se basa en el descubrimiento por el autor de esta solicitud de que las infecciones fúngicas y bacterianas que están en lo profundo de las estructuras celulares mucosales, pueden ser tratadas de modo eficaz por la administración sistémica de composiciones que incluyen agentes anti-fúngicos y anti-bacterianos. Al contrario que la muco-administración de diferentes agentes activos, la terapia sistémica de la presente invención ofrece por primera vez un tratamiento viable a largo plazo y/o la opción de prevención para los pacientes de asma.

La presente invención describe composiciones y tratamientos que son contrarios a la actual interpretación del asma alérgica crónica. Adicionalmente, la presente invención proporciona tratamientos que evitan el uso de esteroides que generalmente es requerido para el tratamiento del asma.

Administración

La administración de agentes anti-fúngicos y anti-bacterianos según las realizaciones preferidas de la presente invención puede ser por vía oral, intravenosa, intra-arterial, intramuscular, o subcutánea. Típicamente, la administración es por vía oral.

Los al menos un agente anti-fúngico y al menos dos agentes anti-bacterianos se pueden administrar en dosis únicas diarias, o en dos, tres, cuatro o más dosis al día idénticas o diferentes, y se pueden administrar simultáneamente o a diferentes tiempos durante el día. Usualmente, las sustancias activas se administrarán simultáneamente. Ellas pueden estar contenidas en medicaciones separadas, o más usualmente en una única forma farmacéutica combinada.

Agentes anti-fúngicos y anti-bacterianos

Los agentes anti-fúngicos para uso según los métodos de la presente invención y en las composiciones de la presente invención se seleccionan preferiblemente de los grupos que consisten en: macrólido de polieno, macrólido de tetreno, macrólido pentaénico, pirimidina fluorada, imidazol, azol, triazol, éter fenólico halogenado, tiocarbamato, alilamina, inhibidor de esteroles, o un agente de interpolación entre los constituyentes de las células fúngicas. Preferiblemente el agente anti-fúngico se selecciona del siguiente grupo: anfotericina B, flucitosina, ketoconazol, miconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvina, clotrimazol, econazol, terconazol, butoconazol, oxiconazol, sulconazol, supraconazol, voriconazol, ciclopiroxolamina, haloprogina, tolnaftato, naftifina, hidrocloruro de terbinafina, morfolinas, nistatina, natamicina, butenafina, ácido undecilénico, ácido propriónico y ácido caprílico. Preferiblemente el agente anti-fúngico se selecciona del siguiente sub-grupo: anfotericina B; ketoconazol; fluconazol; e hidrocloruro de terbinafina.

En combinación con el agente o agentes anti-fúngicos esta invención incluye la coadministración de uno o más agentes anti-bacterianos, preferiblemente seleccionados de un grupo que consiste en tetraciclinas, penicilinas, macrólidos, quinolonas, cloranfenicol, rifamicinas, sulfonamidas, co-trimoxazol, y oxazolidinonas. Ejemplos de estos antibióticos incluyen, entre otros, doxiciclina; clortetraciclina; hidrocloruro de tetraciclina; oxitetraciclina; demeclociclina; metaciclina; minociclina; penicilina; amoxicilina; eritromicina; claritromicina; roxitromicina; azitromicina; espiramicina; oleandomicina; josamicina; kitasamicina; fluritromicina; ácido nalidíxico; ácido oxolínico; norfloxacino; perfloxacino; amifloxacino; ofloxacino; ciprofloxacino; esparfloxacino; levofloxacino; rifabutina; rifampicina; rifapentina; sulfisoxazol; sulfametoxazol; sulfadiazina; sulfadoxina; sulfasalazina; sullfafenazol; dapsona; sulfacitidina; o linezolid así como otros ejemplos de cada grupo de antibióticos enumerados.

En una forma preferida la composición de la presente invención comprende un agente anti-fúngico y dos agentes anti-bacterianos.

En una forma alternativa la composición de la presente invención comprende dos agentes anti-fúngicos y dos, tres o más agentes anti-bacterianos.

Combinaciones y dosis preferidas

Las dosis de los agentes anti-fúngicos y de los agentes anti-bacterianos usadas en las composiciones farmacéuticas según las formas preferidas de la presente invención están de acuerdo con sus intervalos de dosificación seguros generalmente conocidos y establecidos cuando se usan en monoterapia para el tratamiento de otras enfermedades. Tales dosis para los agentes anti-bacterianos son conocidas por los expertos en la técnica y generalmente varían de 0,0005 a 50 gramos al día, dependiendo del agente usado, como se describe por ejemplo en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition (The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996).

La cantidad terapéuticamente eficaz de agentes anti-fúngicos y anti-bacterianos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen: el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la composición empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el tratamiento, junto con otros factores relacionados bien conocidos en medicina.

Un experto en la técnica podría, mediante experimentación rutinaria, determinar una cantidad eficaz, no tóxica de los agentes anti-fúngicos y anti-bacterianos que podría ser necesaria para tratar los trastornos y enfermedades a los que se aplica la presente solicitud.

Típicamente, una dosis eficaz de los apropiados agente o agentes anti-fúngicos y agente o agentes anti-bacterianos se puede esperar que esté en el intervalo desde aproximadamente 1 miligramo (mg) al día hasta aproximadamente 4 gramos (g) al día, preferiblemente de aproximadamente 10 mg al día a aproximadamente 2 g al día, aún más preferiblemente de aproximadamente 100 mg al día a aproximadamente 1000 mg al día.

En una realización preferida del método de la presente invención, se administran a un paciente hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 250 mg al día, doxiciclina en una cantidad de 100 mg al día y rifabutina en una

cantidad de 150 mg al día. Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día durante un período de entre una semana y seis meses.

En otro método preferido de acuerdo con la invención, se administran a un paciente hidrocloruro de terbinafina (250 mg al día), claritromicina (500 mg al día) y rifampicina (300 mg al día). Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día. Tal método de tratamiento, ajustado para reflejar el peso del niño, es particularmente adecuado para la administración a niños.

En otro método preferido de acuerdo con la invención se administran a un paciente hidrocloruro de terbinafina (250 mg al día), doxiciclina (100 mg al día) y rifampicina (300 mg al día). Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día durante un período de dos meses.

En otro método preferido de acuerdo con la invención se administran a un paciente hidrocloruro de terbinafina (250 mg al día), claritromicina (250 mg al día) y rifabutina (150 mg al día). Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día durante un período de 1 semana a 1 año.

En otro método preferido de acuerdo con la invención se administran a un paciente hidrocloruro de terbinafina (250 mg al día), hidrocloruro de tetraciclina (500 mg al día) y rifampicina (300 mg al día). Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día durante un período de 1 a 3 meses.

En otro método preferido de acuerdo con la invención se administran a un paciente fluconazol (200 mg al día), claritromicina (500 mg al día) y rifabutina (150 mg al día). Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día durante un período de 1 a 3 meses.

En otro método preferido de acuerdo con la invención se administran a un paciente hidrocloruro de terbinafina (250 mg al día), eritromicina (1000 mg al día) y amoxicilina (1000 mg al día). Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día.

En otro método preferido de acuerdo con la invención se administran a un paciente hidrocloruro de terbinafina (500 mg al día), claritromicina (500 mg al día) y doxiciclina (100 mg al día). Preferiblemente la administración es oral, dos veces al día.

Los expertos en la técnica apreciarán que las dosis previstas en los métodos preferidos anteriores son meramente indicativas de las dosis típicas de los específicos agentes anti-fúngicos y agentes anti-bacterianos listados. Las dosis reales de cada agente activo administrado a un individuo dado pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen: la gravedad del trastorno; la composición empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo; el tiempo de administración; la vía de administración; la duración del tratamiento; los fármacos usados de forma coincidente con el tratamiento, junto con otros factores relacionados bien conocidos en medicina. Por ejemplo, se pueden emplear dosis en cantidades superiores a las previstas en los métodos preferidos anteriores en el caso de infecciones fúngicas y bacterianas resistentes.

La administración de la composición relevante se determinará caso a caso, y puede ser por ejemplo una vez, dos veces, tres o más veces al día. Las medicaciones componentes se pueden tomar simultáneamente o por separado. La duración del tratamiento dependerá de la gravedad y resistencia de la enfermedad subyacente. El tratamiento se puede prescribir para una duración de una semana a un año o más, pero típicamente para dos a tres meses.

La respuesta del paciente al tratamiento se puede medir observando una mejoría clínica, la reducción progresiva de la dependencia de los fármacos típicos del asma tales como esteroides y broncodilatadores, la mejora del flujo espiratorio máximo, y del bienestar y comportamiento del paciente.

Composiciones farmacéuticas

Una composición farmacéutica preferida de acuerdo con la invención comprende hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 125 mg, doxiciclina en una cantidad de 50 mg y rifabutina en una cantidad de 75 mg.

Otra composición farmacéutica preferida de acuerdo con la invención comprende hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 125 mg, claritromicina en una cantidad de 250 mg y rifampicina en una cantidad de 150 mg.

Una composición farmacéutica preferida adicional de acuerdo con la invención comprende hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 125 mg, doxiciclina en una cantidad de 50 mg y rifampicina en una cantidad de 150 mg.

Otra composición farmacéutica preferida más, de acuerdo con la invención comprende hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 125 mg, claritromicina en una cantidad de 125 mg y rifabutina en una cantidad de 75 mg.

Otra composición farmacéutica preferida más, de acuerdo con la invención comprende hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 125 mg, hidrocloruro de tetraciclina en una cantidad de 250 mg y rifampicina en una cantidad de 150 mg.

Otra composición farmacéutica preferida más, de acuerdo con la invención comprende fluconazol en una cantidad de al menos 100 mg, claritromicina en una cantidad de al menos 250 mg y rifabutina en una cantidad de al menos 75 mg.

Otra composición farmacéutica preferida más, de acuerdo con la invención comprende hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 125 mg, eritromicina en una cantidad de 500 mg y amoxicilina en una cantidad de 500 mg. Preferiblemente la composición se administra dos veces al día.

Otra composición farmacéutica preferida más, de acuerdo con la invención comprende hidrocloruro de terbinafina en una cantidad de 250 mg, claritromicina en una cantidad de 250 mg y doxiciclina en una cantidad de 50 mg. Preferiblemente la composición se administra dos veces al día.

Una composición farmacéutica según la presente invención puede incluir uno o más excipientes, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que son generalmente conocidos en la técnica.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, comprimidos para chupar, píldoras, pastillas, cápsulas, elixires, polvos, incluyendo polvos liofilizados, soluciones, gránulos, suspensiones, emulsiones, jarabes y tinturas. También se pueden preparar formas de liberación lenta o de liberación sostenida, por ejemplo en la forma de partículas recubiertas, comprimidos multi-capas o microgránulos. Es preferible para la acción prolongada que la composición esté en una forma de liberación lenta o sostenida.

Las formas sólidas para administración oral pueden contener aglutinantes, edulcorantes, agentes disgregantes, diluyentes, aromatizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes retardantes, farmacéuticamente aceptables. Los aglutinantes adecuados incluyen goma arábiga, gelatina, almidón de maíz, goma tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa o polietilenglicol. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes disgregantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato de calcio, silicato de calcio o fosfato de dicalcio. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de menta piperita, aceite de gaulteria o wintergreen, aroma de cereza, naranja o frambuesa. Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o de ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, shellac o gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato de sodio, cloruro de sodio o talco. Los agentes retardantes adecuados incluyen monoestearato o diestearato de glicerilo.

Las formas líquidas para administración oral pueden contener en adición a los agentes activos, un vehículo líquido. Los vehículos líquidos adecuados incluyen agua, aceites tales como aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, aceite de coco, parafina líquida, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, alcoholes grasos, triglicéridos o mezclas de los mismos.

Las suspensiones para administración oral pueden incluir además agentes dispersantes y/o agentes de suspensión. Los agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-cellulosa, poli-vinil-pirrolidina, alginato de sodio o alcohol cetílico. Los agentes dispersantes adecuados incluyen lecitina, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos tales como ácido esteárico, monooleato o di-oleato, estearato o laurato de polioxietileno-sorbitol, monooleato o di-oleato, estearato o laurato de polioxietileno-sorbitán y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mezclando, moliendo, homogeneizando, suspendiendo, disolviendo, emulsionando, dispersando y/o mezclando el agente o agentes anti-fúngicos y el agente o agentes anti-bacterianos junto con los excipientes, vehículos, adyuvantes y/o diluyentes seleccionados. Un tipo de composición farmacéutica de la presente invención en la forma de un comprimido o cápsula se puede preparar mediante (a) preparar un primer comprimido que comprende al menos una de las sustancias activas junto con los excipientes, vehículos, adyuvantes y/o diluyentes deseados, y (b) preparar un segundo comprimido o una cápsula, donde el segundo comprimido o cápsula incluye el resto de las sustancias activas y el primer comprimido. Otro tipo de composición farmacéutica de la presente invención en la forma de una cápsula se puede preparar mediante (a) preparar una primera cápsula que comprende al menos una de las sustancias activas junto con los excipientes, vehículos, adyuvantes y/o diluyentes deseados, y (b) preparar una segunda cápsula, donde la segunda cápsula incluye el resto de las sustancias activas y el primer comprimido. Otro tipo más de composición farmacéutica de la presente invención en la forma de un comprimido se puede preparar mediante (a) preparar una cápsula que comprende al menos una de las sustancias activas junto con los excipientes, vehículos, adyuvantes y/o diluyentes deseados, y (b) preparar un comprimido, donde el comprimido incluye el resto de las sustancias activas y la cápsula.

Una composición farmacéutica de la presente invención que comprende al menos un agente anti-fúngico y al menos dos agentes anti-bacterianos puede estar compuesta de las sustancias activas contenidas dentro de una cápsula individual para administración monoterapéutica.

En las composiciones que comprenden tres sustancias activas en la forma de un agente anti-fúngico y dos agentes anti-bacterianos, una sustancia activa puede estar contenida en un comprimido o cápsula central recubierto y las dos restantes sustancias activas pueden estar contenidas en una cápsula exterior en la forma de microesferas recubiertas. Son posibles otras combinaciones para la presentación de la combinación de tres sustancias activas.

La presente invención será descrita ahora con referencia a Ejemplos específicos, que no deben ser considerados de ningún modo como limitantes del alcance de la invención. Los Ejemplos 3 a 4 representan estudios de casos que ilustran la eficacia de las realizaciones preferidas de los tratamientos y composiciones de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepara una composición farmacéutica con hidrocloruro de terbinafina, doxiciclina y rifampicina en las proporciones de 2,5:1:3 en peso, mezcladas y encapsuladas en una cápsula de gelatina, conteniendo cada cápsula 125 mg de hidrocloruro de terbinafina, 50 mg de doxiciclina y 150 mg de rifampicina.

Ejemplo 2

Para el tratamiento de niños, se prepara una composición farmacéutica con hidrocloruro de terbinafina, claritromicina y rifampicina en las proporciones de 1:2:1,2 en peso, mezcladas y encapsuladas en una cápsula de gelatina, conteniendo cada cápsula 125 mg de hidrocloruro de terbinafina, 250 mg de claritromicina y 150 mg de rifampicina.

La composición farmacéutica es autoadministrada por el paciente dos veces al día durante un período de entre dos meses y cuatro meses. Se puede hacer seguimiento del progreso del paciente, si se desea, midiendo las tasas del flujo espiratorio máximo.

Ejemplo 3

Un varón de 74 años con comienzo de asma dos años antes fue tratado crónicamente con broncodilatadores estándar (Ventolin) y con inhalantes de esteroides y antibióticos intermitentes. El paciente continuó siendo sintomático a lo largo de todo el tratamiento con episodios de suaves a severos.

Se le empezó a administrar una combinación de hidrocloruro de terbinafina (250 mg al día), doxiciclina (50 mg dos veces al día), y rifabutina (150 mg al día). Después de sólo dos semanas de tratamiento sus lecturas del flujo espiratorio máximo mejoraron al doble y a los tres meses de tratamiento había abandonado todas sus terapias de esteroides y Ventolin. Su lectura del intervalo de medida del flujo espiratorio máximo fue en esta etapa normal para su edad. Un mes más tarde continuó estando totalmente libre de síntomas sin ningún otro tratamiento anti-asmático, y a los 13 meses no había necesitado ninguna terapia anti-asma.

Ejemplo 4

A una mujer de 28 años con historia crónica de ingresos recurrentes en el hospital y uso de esteroides y broncodilatadores tanto orales como inhalados y uso recurrente de antibióticos durante el desencadenamiento de los ataques, se le empezó a administrar una combinación de hidrocloruro de terbinafina (250 mg por la mañana), claritromicina (250 mg dos veces al día), y rifampicina (150 mg dos veces al día) en la forma de un jarabe. Ella no era capaz de tragar los comprimidos adecuadamente y prefirió el jarabe, que se le dio dos veces al día. A las dos semanas de tratamiento pudo prescindir de todas las otras terapias para el asma y a los tres meses continuó bien con lecturas del flujo espiratorio máximo que eran ahora normales para su edad, habiendo estado previamente gravemente restringida en sus actividades y trabajo diario, debido al asma recurrente con las terapias estándar máximas.

Ejemplo de referencia 1

Un varón de 68 años con rino-sinusitis recurrente pero sin pólipos nasales había sido tratado por un especialista de nariz, garganta y oídos con diferentes antibióticos durante varios años. Aunque los síntomas mejoraban después de cada curso de antibióticos, sin embargo volvían a aparecer. No hubo asma asociada.

El paciente comenzó un tratamiento de hidrocloruro de terbinafina (250 mg al día), doxiciclina (50 mg dos veces al día), y rifampicina (150 mg dos veces al día) durante 2 meses. Antes de 1 semana desde el comienzo del tratamiento desaparecieron los síntomas. El paciente completó los 2 meses de tratamiento y permaneció asintomático a los 14 meses y cuando fue revisado a los 20 meses.

Ejemplo 5

Una mujer de 34 años obesa con historia de asma severa con dependencia de esteroides y tres paradas respiratorias y después cardíacas documentadas, empezó el tratamiento con la combinación de hidrocloruro de

terbinafina 250 mg dos veces al día, claritromicina 250 mg dos veces al día y doxiciclina 50 mg dos veces al día. Esto permitió a la paciente – después de tres semanas – eliminar completamente los esteroides que estaba usando a una dosis de 10 mg al día (Prednisona). Sus síntomas de asma desaparecieron progresivamente aproximadamente al mismo tiempo. Sin embargo continuó tomando Ventolin y Beclometasona.

A lo largo de las cuatro semanas siguientes la paciente pudo reducir y después eliminar el uso de Ventolin y de Beclometasona sin observar sibilancias ni de día ni de noche. No tenía tos como había tenido en el pasado, la paciente indicó sentirse bien, de hecho mucho mejor que había estado durante muchos años. Sin embargo, presentó algunas náuseas y mareos que fueron atribuidos por su doctor local a la doxiciclina, por lo que le retiró la doxiciclina. La paciente continuó con claritromicina 250 mg dos veces al día y con hidrocloruro de terbinafina 250 mg dos veces al día.

Después de tres meses de tratamiento, de los cuales el último mes había estado con doble terapia no triple, la paciente dejó la medicación y antes de tres semanas tuvo una recaída de asma. Se volvió a empezar la misma terapia con dosis más altas de claritromicina y doxiciclina y de nuevo se controló la enfermedad y la paciente pudo eliminar todos los esteroides y la terapia con Ventolin a la cuarta semana. En este momento se redujeron las dosis de Doxiciclina y Claritromicina pero se continuó con el hidrocloruro de terbinafina a 250 mg dos veces al día. La paciente no se atrevió a dejar la medicación durante los seis meses siguientes porque temía desarrollar otra parada cardio-repiratoria.

Este caso es un ejemplo de que la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia puede llevar al posible desarrollo de resistencia al antibiótico de la infección antifúngica, y al mismo tiempo es un ejemplo de mantenimiento de la terapia con antibióticos para el asma para controlar completamente el asma sin erradicar necesariamente la infección.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento por administración sistémica de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma, y en la que la composición comprende cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un agente anti-fúngico y de dos o más agentes anti-bacterianos.

2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que el al menos un agente anti-fúngico se selecciona del grupo que consiste en anfotericina B, flucitosina, ketoconazol, miconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvina, clotrimazol, econazol, terconazol, butoconazol, oxiconazol, sulconazol, supraconazol, voriconazol, ciclopiroxolamina, haloprogina, tolnaftato, naftifina, hidrocloruro de terbinafina, morfolinas, nistatina, natamicina, butenafina, ácido undecilénico, ácido propriónico y ácido caprílico.

3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que los dos o más agentes anti-bacterianos pertenecen a una o más de las siguientes clases: tetraciclinas, penicilinas, macrólidos, quinolonas, cloranfenicol, rifamicinas, sulfonamidas, co-trimoxazol, y oxazolidinonas.

4. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 3, en la que los dos o más agentes anti-bacterianos se seleccionan del grupo que consiste en: doxiciclina, clortetraciclina, hidrocloruro de tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, minociclina, penicilina, amoxicilina, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, espiramicina, oleandomicina, josamicina, kitasamicina, fluritromicina, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacino, perfloxacino, amifloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, esparfloxacino, levofloxacino, rifabutina, rifampicina, rifapentina, sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfasalazina, sullfafenazol, dapsona, sulfacitidina, y linezolid.

5. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son doxiciclina y rifabutina.

6. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son claritromicina y rifampicina.

7. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son doxiciclina y rifampicina.

8. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son claritromicina y rifabutina.

9. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son hidrocloruro de tetraciclina y rifampicina.

10. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es fluconazol y los agentes anti-bacterianos son claritromicina y rifabutina.

11. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es fluconazol y los agentes anti-bacterianos son azitromicina y rifampicina.

12. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son azitromicina y rifabutina.

13. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son eritromicina y amoxicilina.

14. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente anti-fúngico es hidrocloruro de terbinafina y los agentes anti-bacterianos son claritromicina y doxiciclina.

15. La composición farmacéutica para uso según cualquier reivindicación precedente, incluyendo además la composición uno o más de los siguientes: un agente mucolítico, un esteroide, un descongestionante y/o un broncodilatador.

16. La composición farmacéutica para uso según cualquier reivindicación precedente, para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma en un individuo que lo necesite.

17. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 16, en la que el tratamiento no implica la interrupción del uso de emolientes por parte del individuo.

18. El uso de cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un agente anti-fúngico y de dos o más agentes anti-bacterianos en la fabricación de un medicamento para administración sistémica para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma.

19. El uso de cantidades terapéuticamente eficaces de la composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para administración sistémica para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma.

20. El uso según la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en el que el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio se realiza en un individuo que lo necesite.

21. El uso según la reivindicación 20, en el que el tratamiento no implica la interrupción del uso de emolientes por parte del individuo.

22. El uso de cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un agente anti-fúngico y al menos dos agentes anti-bacterianos en la fabricación de un medicamento para administración sistémica para el tratamiento de la mucositis del tracto respiratorio que es el asma en un individuo que lo necesite, en el que el tratamiento no implica la interrupción del uso de emolientes por parte del individuo.