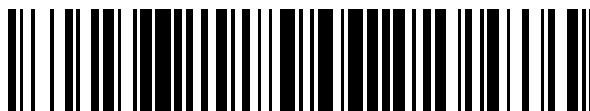


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 815**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2007 E 07007272 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 1847256**

54 Título: **Composiciones antibacterianas para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores**

30 Prioridad:

13.04.2006 IT MI20060742

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

04.08.2014

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM S.P.A. (100.0%)
Galleria Unione 5
20122 Milano , IT**

72 Inventor/es:

PATTINI, PATRIZIA

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 482 815 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

Composiciones antibacterianas para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores

- 5 Esta invención se refiere a composiciones que comprenden un agente antibacteriano y un vehículo adecuado, que pueden administrarse mediante nebulización.

Técnica anterior

- 10 La infección por *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales factores de pronóstico desfavorables para los pacientes que padecen de fibrosis quística (FQ).

15 Esta enfermedad se caracteriza por un defecto genético que provoca un funcionamiento anómalo del RCTFQ (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), una proteína implicada en el transporte transmembrana de sales.

20 Como resultado del transporte de iones alterado en la célula, la fibrosis quística se manifiesta mediante una alteración de las secreciones de células epiteliales de bronquios, senos, páncreas, intestino, vías biliares y glándulas sudoríparas.

25 Por consiguiente, los pacientes que padecen de fibrosis quística producen una mucosidad que es muy espesa y difícil de expectorar. Los problemas más graves afectan generalmente a los bronquios, en los que la viscosidad de la mucosidad hace difícil que los cilios bronquiales eliminen las partículas inhaladas. Por tanto, la mucosidad deja de llevar a cabo su actividad principal de facilitar la eliminación de partículas inhaladas, generando así condiciones sumamente favorables para la colonización bacteriana como resultado del estancamiento en las vías respiratorias superiores e inferiores. En particular, casi todos los pacientes desarrollan infección por *Pseudomonas aeruginosa*, que pasa a ser irreversible y por consiguiente crónica. Como resultado, los pacientes con FQ se ven afectados por un trío de acontecimientos perpetuos por sí mismos que conducen a un deterioro inexorable de la función respiratoria.

30 Este trío de acontecimientos se conoce como obstrucción - infección - inflamación. La mucosidad también protege a las bacterias frente al ataque por antibióticos, lo que significa que son necesarias dosis muy altas para llevar a cabo una acción bactericida.

35 En el caso de los aminoglucósidos, la familia de fármacos que son los más eficaces frente a este germen y bacterias gram-negativas en general, se requieren concentraciones 25 veces superiores a la CIM para llevar a cabo una acción bactericida, dado que concentraciones 10 veces mayores que la CIM se consideran simplemente sólo bacteriostáticas.

40 Con el fin de administrar ciclos repetidos de tratamiento con antibiótico a las altas concentraciones requeridas por una infección crónica, las disoluciones para inhalación a base de antibióticos para nebulización en las vías respiratorias inferiores sólo se han usado durante algún tiempo. Estas formulaciones posibilitan que el antibiótico se transporte al sitio de la infección, permitiendo el uso de dosis altas y al mismo tiempo reduciendo la exposición sistémica.

45 La colonización bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos tiene lugar mediante contacto directo, especialmente inhalando partículas de bacterias en suspensión en el aire. Las vías respiratorias superiores desempeñan una parte crucial en este proceso de colonización, representando una vía de acceso preferencial para muchos gérmenes.

50 La nariz produce normalmente mucosidad, que tiene la función de atrapar gérmenes, polen, polvo y todas las otras partículas en el aire que se respira, impidiéndoles que alcancen los órganos respiratorios internos.

55 La sequedad extrema de la mucosidad reduce drásticamente la eficacia de las secreciones nasales, lo que se vuelve inexorablemente el sustrato ideal para el crecimiento bacteriano.

60 Antes de volverse crónica, la infección por *Pseudomonas* se manifiesta mediante una primera infección, indicada mediante una primera aparición de bacterias en el esputo; en esta fase, un tratamiento antibiótico dirigido específicamente puede erradicar el germen y retrasar la infección crónica, pero la infección vuelve posteriormente de manera intermitente, hasta que se vuelve crónica. En esta fase, la eliminación del germen de los senos paranasales lleva a cabo una acción preventiva significativa frente a la colonización bacteriana de las vías respiratorias inferiores.

65 Por este motivo, son sumamente deseables formulaciones antibacterianas específicas dirigidas hacia estos patógenos; tales formulaciones deben tener en cuenta la fisiología de los senos paranasales y de los senos bronquiales y llevar a cabo una acción antibacteriana y antiinflamatoria, impidiendo así una infección crónica y colonización de las vías respiratorias inferiores debido a una migración bacteriana desde las vías respiratorias

superiores, reducir la cuenta de bacterias una vez que la infección ya no pueda erradicarse y al mismo tiempo reducir la inflamación correlacionada.

5 Sin embargo, la colonización bacteriana crónica, especialmente por gérmenes gram-negativos y por *Pseudomonas* sp. en particular, es un acontecimiento posible y frecuente incluso en pacientes que no padecen de FQ, especialmente aquéllos con DCP (discinesia ciliar primaria), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave o pacientes con alteraciones funcionales de los senos paranasales quienes tienen una predisposición particular a infección bacteriana y a los síntomas inflamatorios correlacionados. A nivel bronquial, los pacientes con alteraciones de la pared bronquial que presenta áreas en forma de saco (bronquiectasia) están particularmente expuestos a una
10 infección crónica.

El ácido hialurónico es un biopolímero natural que pertenece a la familia del glucosaminoglucano (GAG) y es uno de los componentes principales de la matriz de tejido conjuntivo. Los pulmones, junto con la piel y el intestino, contienen la cantidad más grande de ácido hialurónico. De las muchas propiedades conocidas del ácido hialurónico, tal vez la principal es que fija y retiene una cantidad considerable de agua.
15

El ácido hialurónico también se ha usado por sus propiedades en numerosos estados de inflamación. Por ejemplo, se conoce su acción sobre el cartílago articular; el ácido hialurónico se usa por vía intraarticular para aumentar las propiedades viscosas del fluido sinovial y también porque lleva a cabo una acción antiinflamatoria directa, tanto en modelos de inflamación aguda como en situaciones de inflamación crónica. Las propiedades antiinflamatorias del ácido hialurónico también se usan en odontología, cirugía plástica y dermatología.
20

También se describió recientemente la capacidad del ácido hialurónico para impedir la broncoconstricción en la prueba de esfuerzo cuando se administra mediante inhalación.
25

La administración de antibióticos mediante inhalación se caracteriza normalmente por una buena tolerancia sistémica debido a la baja absorción sistémica, pero a menudo va acompañada de efectos secundarios tales como broncoespasmo debido a la reactividad local. Este acontecimiento se observa en un 10-15% de los pacientes, quienes por consiguiente se ven obligados a dejar de tomar antibióticos, especialmente tobramicina.
30

En el tratamiento con aerosol de pacientes con FQ, se ha sugerido recientemente el tratamiento con una solución hipertónica (NaCl al 6-7%) además del tratamiento con antibiótico, con la idea de hidratar las secreciones viscosas, mejorando así su reología y facilitando su eliminación. Se ha encontrado que este tratamiento mejora la función respiratoria.
35

Sin embargo, la administración de una solución hipertónica presenta problemas considerables, especialmente en cuanto a la tolerancia, puesto que su inhalación provoca la inflamación de la mucosa respiratoria, faringitis, laringitis con enrojecimiento y edema local, lo que requiere la interrupción del tratamiento en un gran número de pacientes.

40 **Descripción de la invención**

Se ha encontrado ahora que la administración de antibióticos de aminoglucósido o fluoroquinolona asociados con ácido hialurónico, mediante inhalación (administración nasal o administración en las vías respiratorias superiores) o administración bronquial, da mejores resultados terapéuticos que las formulaciones de aerosol convencionales y un perfil de tolerancia local significativamente mejor. El ácido hialurónico actúa de manera sinérgica con el antibiótico tanto en las vías respiratorias superiores como en las inferiores.
45

En particular, la invención permite un tratamiento más eficaz de pacientes con fibrosis quística, puesto que erradica los focos latentes de infección en la mucosa nasal, combatiendo la colonización de las vías respiratorias inferiores y reduciendo eficazmente las recurrencias de infecciones de las vías respiratorias. La invención también permite el tratamiento de pacientes que tienen que interrumpir el tratamiento antibiótico de las vías respiratorias inferiores mediante inhalación debido a intolerancia bronquial.
50

También se ha encontrado que la administración de una solución hipertónica, asociada con ácido hialurónico o sus sales, conduce a una mejor tolerancia local, con una reducción en la componente inflamatoria que afecta a la mucosa de las vías respiratorias, un menor riesgo de interrupción del tratamiento y un mejor cumplimiento por parte de los pacientes.
55

Los ejemplos de aminoglucósidos incluyen tobramicina, gentamicina, amikacina y similares. Se prefiere particularmente la tobramicina.
60

Los ejemplos de fluoroquinolonas incluyen ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino y similares. Se prefiere particularmente el ciprofloxacino.

65 El ácido hialurónico utilizable según la invención, tendrá preferiblemente un peso molecular bajo o intermedio.

Por tanto, en un primer aspecto de la misma, la invención suministra formulaciones nasales que comprenden tobramicina (u otro aminoglucósido) asociada con ácido hialurónico o sus sales aceptables, formuladas en una única ampolla o sistema de administración mediante inhalación nasal a través de un nebulizador adecuado.

5 Según un aspecto adicional, la invención suministra formulaciones en una ampolla desechable que contiene tobramicina (u otro aminoglucósido) en asociación con ácido hialurónico para la nebulización en las vías respiratorias inferiores a través de un nebulizador adecuado.

10 Según un aspecto adicional, la invención suministra formulaciones en una ampolla desechable que contiene ciprofloxacino u otra fluoroquinolona en asociación con ácido hialurónico para la nebulización en las vías respiratorias inferiores a través de un nebulizador adecuado.

15 Según aún un aspecto adicional, la invención suministra formulaciones de pulverización nasales que comprenden ciprofloxacino u otra fluoroquinolona, asociado con ácido hialurónico o sus sales aceptables, formuladas en una única ampolla o sistema de administración mediante inhalación nasal a través de un nebulizador adecuado.

20 Según otro aspecto, la invención suministra formulaciones en ampollas monodosis estériles de solución hipertónica al 5-7% que contienen ácido hialurónico o una sal o éster del mismo con un bajo peso molecular o un peso molecular intermedio a una concentración de entre el 0,01% y el 1% y preferiblemente entre el 0,01% y el 0,1%.

25 Estas formulaciones se convierten en adecuadas para la administración como aerosoles en las vías respiratorias inferiores mediante nebulización a través de compresores de "efecto Venturi" tales como Pari boy[®], Pari Turbo boy[®], Nebula[®], etc. y nebulizadores adecuados, o a través de un sistema de vibración tal como eFlow rapid[®] o sistemas de nebulización por ultrasonidos tales como I-neb AAD (administración adaptable por aerosol).

Las formulaciones de monodosis según la invención estarán preferiblemente en forma de disoluciones acuosas estériles.

30 La capacidad para retener agua típica del ácido hialurónico, y por consiguiente la posibilidad de hidratar la mucosidad y hacerla más fácil de eliminar, así como la posibilidad de promover la acción del antibiótico facilitando su penetración en la mucosidad, produce un efecto sinérgico en el tratamiento de las vías respiratorias inferiores y superiores.

35 Para la administración de aerosoles en las vías respiratorias inferiores, las disoluciones pueden nebulizarse a través de un compresor de "efecto Venturi" tal como Pari boy[®], Pari Turbo boy[®], Nebula[®], etc. y nebulizadores adecuados, o un sistema de vibración tal como eFlow rapid[®], sistemas de nebulización por ultrasonido o sistemas tales como I-neb AAD.

40 Cada ampolla desechable tiene normalmente un volumen de entre 2 y 5 ml y contiene entre 150 y 300 mg de sulfato de tobramicina. El ácido hialurónico, sus sales (tal como sal de sodio) o ésteres tienen un peso molecular preferiblemente de entre 10.000 y 2.000.000 Da, más preferiblemente entre 50.000 y 200.000, y están presentes en una concentración de entre el 0,01 y el 5%. El diámetro aerodinámico medio de las partículas en las disoluciones nebulizadas es preferiblemente de entre 2 y 5 micrómetros.

45 La disolución tiene un pH de entre 5,5 y 8,0, preferiblemente entre pH 6 y 7, y es hipotónica, aproximadamente entre 100 y 200 mOsm/kg de agua con (aproximadamente) 0,25 de solución salina normal y preferiblemente entre 150 y 200 mOsm/kg.

50 En el caso de ciprofloxacino, las ampollas desechables tienen un volumen de entre 2 y 5 ml, y contienen de 250 a 1000 mg del fármaco además de ácido hialurónico como se especificó anteriormente.

Las disoluciones que van a nebulizarse, descritas anteriormente, también pueden usarse para la nebulización en las vías respiratorias superiores, a través de un sistema adecuado tal como SinuNeb[®].

55 En este caso, las dosis pueden ser menores: por ejemplo, sulfato de tobramicina de desde 50 hasta 150 mg y ciprofloxacino de desde 100 hasta 250 mg.

La disolución nasal tiene un pH de entre 5,5 y 7,5, y es preferiblemente isotónica.

60 Alternativamente, las disoluciones de pulverización nasales están contenidas en una botella de múltiples pulverizaciones de 10, 15 ó 20 ml o en un microdifusor de 100-120 ml, que pueden administrar entre 0,5 mg y 25 mg de sulfato de tobramicina por orificio nasal en cada administración.

65 La disolución también contiene ácido hialurónico, sus sales o ésteres, preferiblemente con un peso molecular de entre 50.000 y 2.000.000, en la cantidad de entre el 0,01% y el 5% en peso, preferiblemente entre el 0,05% y el 1% y más preferiblemente entre el 0,05% y el 0,5%. La disolución es isotónica o débilmente hipotónica y tiene un pH de

entre 5 y 7.

La disolución puede distribuirse entre botellas monodosis de 5 ml que contienen la misma composición que la formulación de múltiples dosis.

5 Formulaciones similares de ciprofloxacino, contenidas en una botella de múltiples pulverizaciones de 10, 15 ó 20 ml o en un microdifusor de 100 ó 120 ml, pueden administrar entre 5 mg y 75 mg de ciprofloxacino por orificio nasal en cada administración.

10 La disolución puede estar en una botella monodosis de 5 ml que contiene la misma composición que la formulación de múltiples dosis.

La invención se ilustra en mayor detalle en los ejemplos a continuación.

15 Ejemplo 1

Una ampolla desechable de 4 ml contiene:

Sulfato de tobramicina	300 mg
Hialuronato de sodio	0,1%
pH de la disolución	6
Osmolaridad	180 mOsm/kg

Se ajusta la viscosidad para hacer que la formulación pueda nebulizarse a nivel bronquial a través de un nebulizador adecuado.

20 Ejemplo 2

Una ampolla desechable de 3 ml contiene:

Sulfato de tobramicina	300 mg
Hialuronato de sodio	0,05%
pH de la disolución	6
Osmolaridad	180 mOsm/kg

Se ajusta la viscosidad para hacer que la formulación pueda nebulizarse a nivel bronquial a través de un nebulizador adecuado tal como Pari LC Plus, Pari eFlow rapid®.

25 Ejemplo 3

Una ampolla desechable de 4 ml contiene:

Ciprofloxacino	300 mg
Hialuronato de sodio	0,5%
pH de la disolución	6
Osmolaridad	180 mOsm/kg

30 Se ajusta la viscosidad para hacer que la formulación pueda nebulizarse a nivel bronquial a través de un nebulizador adecuado.

Ejemplo 4

Una ampolla desechable de 4 ml contiene:

Ciprofloxacino	500 mg
Hialuronato de sodio	0,1%
pH de la disolución	6
Osmolaridad	180 mOsm/kg

Se ajusta la viscosidad para hacer que la formulación pueda nebulizarse a nivel bronquial a través de un nebulizador adecuado.

Ejemplo 5

Una ampolla desechable de 3 ml contiene:

Sulfato de tobramicina	100 mg
Hialuronato de sodio	0,1%
pH de la disolución	7

5

Se hace que la disolución sea isotónica. Se ajusta la viscosidad para hacer que la formulación pueda nebulizarse a nivel bronquial a través de un nebulizador adecuado tal como SinuNeb®.

10 Ejemplo 6

Una ampolla desechable de 3 ml contiene:

Ciprofloxacino	250 mg
Hialuronato de sodio	0,1%
pH de la disolución	7

Se hace que la disolución sea isotónica.

15 Se ajusta la viscosidad para hacer que la formulación pueda nebulizarse a nivel bronquial a través de un nebulizador adecuado tal como SinuNeb®.

Ejemplo 7

Botella de pulverización nasal de múltiples dosis de 20 ml

Contiene:	
Sulfato de tobramicina	600 mg
Hialuronato de sodio	0,25% en peso

Solución isotónica a pH 7

Cada pulverización administra 0,15 - 0,20 ml

2 pulverizaciones/orificio nasal dos veces al día

20

Ejemplo 8

Botella de pulverización nasal de múltiples dosis de 20 ml

Contiene:	
Sulfato de tobramicina	1200 mg
Hialuronato de sodio	0,20% en peso

Solución isotónica a pH 7

Cada pulverización administra 0,15 - 0,20 ml

2 pulverizaciones/orificio nasal dos veces al día

Ejemplo 9

Botella de pulverización nasal de múltiples dosis de 15 ml

Sulfato de tobramicina	450 mg
Hialuronato de sodio	0,2% en peso

Solución isotónica a pH 7

Cada pulverización administra 0,15 - 0,20 ml

ES 2 482 815 T3

2 pulverizaciones/orificio nasal dos veces al día

Ejemplo 10

- 5 Botella de pulverización nasal de múltiples dosis de 20 ml tal como se describe en el ejemplo 7, que contiene 750 mg de ciprofloxacino.

Ejemplo 11

- 10 Botella de pulverización nasal de múltiples dosis de 20 ml tal como se describe en el ejemplo 7, que contiene 1000 mg de ciprofloxacino.

Ejemplo 12

Botella de microdifusión de 100 ml

Contiene:

Sulfato de tobramicina	1500 mg
Hialuronato de sodio	0,25% en peso
Solución isotónica a pH 7	

Cada pulverización administra 0,15 - 0,20 ml.

15

Ejemplo 13

Botella de microdifusión de 100 ml

Contiene:

Sulfato de tobramicina	750 mg
Hialuronato de sodio	0,5% en peso
Solución isotónica a pH 7	

Cada pulverización administra 0,15 - 0,20 ml
2 pulverizaciones/orificio nasal dos veces al día

Ejemplo 14

- 20 Botella de microdifusión de 100 ml tal como se describe en el ejemplo 12, que contiene 1500 mg de ciprofloxacino.

Ejemplo 15

- 25 Botella de microdifusión de 100 ml tal como se describe en el ejemplo 12, que contiene 750 mg de ciprofloxacino.

Se ajusta la viscosidad para hacer que la formulación pueda nebulizarse a nivel bronquial a través de un nebulizador adecuado.

30

Ejemplo 16

Ampolla desechable de 4 ml

Disolución estéril	
NaCl al 7%	
Hialuronato de sodio	0,05%

Ejemplo 17

Ampolla desechable de 4 ml

Disolución estéril	
NaCl al 7%	

ES 2 482 815 T3

Hialuronato de sodio 0,02%

Ejemplo 18

5	Kit que consiste en 112 ampollas (tratamiento de 28 días)	
	56 ampollas monodosis estériles	4 ml
	Tobramicina	300 mg
	Hialuronato de sodio	0,1%
	Disolución a pH 6	
	56 x ampollas monodosis estériles de 4 ml (tratamiento de 28 días)	
	Disolución estéril	
	NaCl al 7%	
	Hialuronato de sodio	0,02%

REIVINDICACIONES

1. Composiciones para inhalación que pueden nebulizarse en forma de disoluciones de antibióticos de aminoglucósido o fluoroquinolona, asociados con ácido hialurónico.
- 5 2. Composiciones según la reivindicación 1, administradas por vía nasal.
3. Composiciones según la reivindicación 1 ó 2, en forma de ampollas monodosis que pueden nebulizarse.
- 10 4. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que pueden administrarse con una botella de múltiples pulverizaciones o un microdifusor.
- 15 5. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluyen tobramicina, gentamicina o amikacina.
6. Composiciones según la reivindicación 4, que incluyen tobramicina.
7. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que incluyen ciprofloxacino, norfloxacino u ofloxacino.
- 20 8. Composiciones según la reivindicación 7, que incluyen ciprofloxacino.
9. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que también incluyen ácido hialurónico, o una sal o éster del mismo, con un peso molecular bajo o intermedio.
- 25 10. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tienen un pH de entre 5 y 8,0 y una osmolaridad de entre 100 y 200 mOsm/kg.
- 30 11. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que contienen de 150 a 300 mg de sulfato de tobramicina o de 250 a 1000 mg de ciprofloxacino para la administración en las vías respiratorias superiores, y de 50 a 150 mg de sulfato de tobramicina o de 100 a 250 mg de ciprofloxacino para la administración nasal, con el fin de dispensar una cantidad de 0,5 mg a 25 mg de sulfato de tobramicina o de 5 mg a 25 mg de ciprofloxacino por orificio nasal.
- 35 12. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que contienen ácido hialurónico o sales o ésteres del mismo, con un peso molecular de entre 50.000 y 2.000.000 Da, a una concentración de entre el 0,01 y el 5%.
- 40 13. Composiciones según las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de infecciones nasales y broncopulmonares.