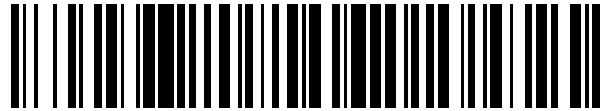


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 469**

51 Int. Cl.:

A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.1999 E 06023648 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1754472**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de trastornos asociados con Chlamydia**

30 Prioridad:

30.06.1998 AU PP437698

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

28.10.2014

73 Titular/es:

BORODY, THOMAS JULIUS (100.0%)
Level, 1, 229 Great North Road
Five Dock NSW 2046, AU

72 Inventor/es:

BORODY, THOMAS JULIUS y
BAUMGART, KARL WILLIAM

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 514 469 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 para el tratamiento de trastornos asociados con *Chlamydia*

Campo Técnico

[0001] La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de la enfermedad vascular y de otras enfermedades que resultan de la infección por *Chlamydia pneumoniae*, son agravadas por la misma o están asociadas a la misma.

Antecedentes de la invención

[0002] La enfermedad vascular sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El desarrollo de placa ateromatosa dentro de las paredes vasculares seguido de complicaciones tales como la ruptura de la placa con activación de la cascada de coagulación y oclusión del vaso resultando en infarto de tejido distante es responsable de la mayoría de los infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y otras lesiones tisulares isquémicas. La terapia convencional para la enfermedad vascular persigue prevenir o revertir la formación de coágulos o reducir los factores de riesgo de enfermedad vascular tales como la dislipidemia o la hipertensión. La *Chlamydia pneumoniae* es un microorganismo descrito recientemente, que ha sido identificado en la placa ateroesclerótica e incriminado como causante de la enfermedad vascular. Se trata de un patógeno intracelular obligado que crece dentro de los macrófagos y las células endoteliales. La infección por *C. pneumoniae* se caracteriza por la persistencia intracelular que sigue a la infección. Aproximadamente el 50% de la población son seropositivos para la *C. pneumoniae* en la edad adulta, y la mayoría de las personas adquieren la infección por la vía respiratoria. Sin embargo, no todas las personas infectadas por *C. pneumoniae* desarrollan enfermedad vascular. Los índices de recuperación del microorganismo han oscilado entre 20 % - 60 % de los lugares de tejido ateroesclerótico, y el organismo no se ha recuperado del tejido vascular normal. Se han desarrollado modelos animales en los cuales la infección por *C. pneumoniae* va seguida del desarrollo de placa ateroesclerótica. No obstante, hasta la fecha, los postulados de Koch no se han cumplido para *C. pneumoniae* en la enfermedad vascular ateroesclerótica humana, y esto es en parte una consecuencia de la gravedad del riesgo de las pruebas por exposición al agente patógeno, así como del hecho de que el organismo es un patógeno intracelular obligado. Se han publicado dos estudios terapéuticos limitados en los cuales parece haber un beneficio tras monoterapia con un antibiótico macrólido. En uno de estos estudios (Gupta S. *et al.*, *Circulation* 1997, 96, 404-407) se utilizó azitromicina y el beneficio no se mantuvo tras la terapia inicial. En el otro estudio (Gurfinkel E. *et al.*, *Lancet* 1997, 350, 404-407) se utilizó roxitromicina como terapia única y se describió un beneficio en número limitado, si bien aún no se ha descrito ningún seguimiento prolongado. En otro estudio (Sinisalo J. *et al.* *Antimicrob. Chemother* 1998, 41, 85-92) se utilizaron antibióticos de tetraciclina como monoterapia y no se apreció beneficio clínico alguno.

[0003] En el caso de los patógenos intracelulares "difíciles de erradicar", el uso extendido de regímenes de antibiótico único tiene serias consecuencias adversas potenciales para la población en general, así como para los individuos que puedan desarrollar infecciones resistentes. Ejemplos importantes de estos problemas en otros sectores de la práctica clínica incluyen la tuberculosis, la lepra y las infecciones por *Helicobacter pylori*. Una característica adicional de las infecciones en gran medida intracelulares, tales como aquellas en las cuales se ha pasado a usar regímenes de tratamiento con combinaciones de fármacos, es la relativa al concepto de "supresión" frente al de "erradicación" a continuación del tratamiento. A pesar de que una tanda de macrólidos en el tratamiento de *C. pneumoniae* puede resultar clínicamente en una temprana mejoría aparentemente mensurable, los pacientes siguen estando en riesgo de desarrollar un recrudescimiento de la infección intracelular, que ha sido meramente suprimida en vez de erradicada. Con el rebrote de la bacteria, la enfermedad vuelve y disminuye la probabilidad de respuesta a una terapia repetida, con el espectro de la resistencia antimicrobiana. Además, el uso extendido de regímenes de antibiótico único puede resultar en una mayor resistencia entre la *C. pneumoniae* y otros patógenos humanos importantes distintos de los que se tratan. Hasta ahora no se había comprendido que la monoterapia con antibiótico que podía resultar en una mejora transitoria en los parámetros clínicos era en realidad una indicación de la supresión del crecimiento bacteriano, con una probable entrada de las bacterias en una fase de infección más intracelular pero crónica.

[0004] Por consiguiente, se necesitan métodos para tratar las afecciones asociadas a la infección por *C. pneumoniae* y por microorganismos susceptibles similares que traten la infección inicial para prevenir la fase crónica de infección con sus consecuencias de persistencia de la enfermedad y de aumento de la resistencia bacteriana.

[0005] Los presentes inventores han descubierto que un régimen de terapia multifármaco se tolera bien y tiene una eficacia clínica superior en la resolución de una infección ocasionada por la especie *Chlamydia* y por microorganismos susceptibles similares y, en particular, por la *C. pneumoniae*, en comparación con la monoterapia. Ciertamente, es más probable que el método de tratamiento de la presente invención cure la

infección en lugar de simplemente suprimirla, y es más probable que prevenga el desarrollo de aislados resistentes.

[0006] La utilización de múltiples antibióticos para la infección *C. pneumoniae* no se ha estudiado antes de la fecha de la presente invención. Los expertos en la materia que han iniciado ensayos clínicos antes y después de la fecha de la presente invención sólo han utilizado regímenes de agente único. Ejemplos de tales monoterapias incluyen:

Schaffranietz L *et al*: "Nachweis von Chlamydia pneumoniae in intrathorakalen abszessen - ein fallbericht evidence of Chlamydia pneumoniae in thoracic abscesses, a case report" Anaesthesiologie und Reanimation, selecta verlag gesellschaft, Wiesbaden, de, vol. 19, núm. 5, 1994, pp. 124-126 XP009056258;

Gaydos C A: Chlamydia pneumoniae: A review and evidence for a role in coronary artery disease' Clinical Microbiology newsletter, Elsevier, Nueva York, NY, EE.UU., vol 17, núm. 7, 1 abril 1995(1995-04-01), pp. 49-54, XP002056256;

Cook P J *et al*: 'Clinical aspects of Chlamydia pneumoniae infection' Presse Medicale, París, Fr, vol. 24, núm. 5, 4 febrero 1995 (1995-02-04), pp. 278-282, XP002056253; Malinverni R *et al*: Effects of two antibiotic regimens on course and persistence of experimental Chlamydia pneumoniae twar pneumonitis' Antimicrobial agents and chemotherapy, American Society for Microbiology, Washington DC, EE.UU., vol. 39, núm. 1, enero 1995 (1995-01), pp. 45-49, XP001159125;

Agacfidan a *et al*: "In vitro activity of azithromycin (CP-62,993) against Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae" Antimicrobial agents and chemotherapy, American Society for Microbiology, Washington DC, EE.UU., vol37, núm. 9 septiembre 1993 (1993-09), pp. 1746-1748, XP009056261;

Hahn D L: "Treatment of Chlamydia pneumoniae infection in adult asthma: a before after trial" Journal of Family Practice, Nueva York, NY, EE.UU., vol 41, núm. 4, octubre 1995 (1995-10), pp. 345-351 XP009056259; y

Csango P A *et al*: "Respiratory tract infection due to Chlamydia pneumoniae in military personnel" Scandinavian Journal of infectious diseases. Supplementum, Scandinavian University Press, Oslo, No. vol. 104, 1997, pp. 26-29, XP009056264.

[0007] Antes de la fecha de la presente invención no se ha considerado necesario o conveniente la utilización de regímenes de múltiples antibióticos para el tratamiento de *Chlamydia pneumoniae*, otras especies de *Chlamydia* y microorganismos susceptibles similares. Además, a pesar de que en el pasado ha habido terapias para tales infecciones que han sido consideradas adecuadas en el pasado, los presentes inventores han observado que con el paso del tiempo ha habido en las comunidades un cambio de la susceptibilidad bacteriana hacia infecciones más "difíciles de curar" que requieren la invención y el desarrollo de terapias más agresivas pero seguras. Es un objetivo de la presente invención proporcionar una terapia mejorada de este tipo.

Descripción de la invención

[0008] En consecuencia, un primer modo de realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer antibiótico o agente antimicrobiano seleccionado del grupo consistente en azitromicina, claritromicina y roxitromicina, un segundo antibiótico o agente antimicrobiano que es rifamicina y un tercer antibiótico o agente antimicrobiano que es una tetraciclina para utilizarse en el tratamiento de una infección crónica por *Chlamydia pneumoniae*

[0009] En un segundo modo de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende azitromicina, rifabutina y doxiciclina para utilizarse en el tratamiento o la prevención de una infección crónica por *Chlamydia pneumoniae*.

Descripción detallada de la invención

[0010] En toda esta memoria debe entenderse que la expresión "que comprende" significa "que incluye principalmente, pero no necesariamente solamente". Debe entenderse que las variantes tales como "comprenden" o "comprende" tienen significados correspondientes.

[0011] La presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas para tratar pacientes que tengan enfermedad vascular o estén en situación de riesgo de contraerla a continuación de una infección con *C. pneumoniae* y microorganismos susceptibles similares. Las composiciones descritas en el presente documento resultan en una curación de la infección y una reversión del cuadro clínico. La descripción proporciona además combinaciones de agentes antimicrobianos que son eficaces contra patógenos intracelulares que incluyen *C. pneumoniae* y otras especies de *Chlamydia*. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento no solamente de las complicaciones vasculares de las infecciones por *Chlamydia*, sino también de los trastornos que resultan de tales infecciones o se ven agravados por las mismas.

Tales trastornos incluyen el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la demencia y las infecciones clamidiales de las mucosas urinarias y ginecológicas.

5 **[0012]** Así, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para la erradicación de las infecciones por *Chlamydia* persistentes en individuos con trastornos que son una manifestación de dicha infección o a los cuales la misma contribuye. Estos trastornos incluyen la enfermedad vascular aterosclerótica que afecta a las arterias coronarias, a la aorta, a las arterias carótidas y a otras arterias, incluyendo la enfermedad renovascular y glomerular, la enfermedad vascular aórtica, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad carótida o cerebrovascular, la fibrilación atrial y otras arritmias cardíacas, el infarto de miocardio, la angina inestable o estable, la enfermedad cardíaca valvular, la cardiomiopatía, la miocarditis y la vasculitis; la infección del tracto respiratorio superior o inferior; la neumonía; el asma; la limitación crónica del flujo de aire; la sarcoidosis; el cáncer de pulmón; la hepatitis granulomatosa; la demencia y las infecciones de las mucosas ginecológicas y urológicas.

10 **[0013]** Además, las composiciones farmacéuticas de la invención, además de tener aplicación para las infecciones clamidiales, tienen utilidad para los síndromes clínicos que resultan de la infección por micoplasmas, la infección por Bartonella, la leptospirosis y la fiebre Q (no reivindicados).

[0014] En las composiciones farmacéuticas de la invención, el primer antibiótico, el segundo antibiótico y cualquier antibiótico adicional se seleccionan de clases de antibióticos diferentes como se identifica anteriormente en el presente documento.

15 **[0015]** En aún otra forma de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección asociada a infección por especie *Chlamydia* en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo la composición azitromicina, rifampicina y doxiciclina.

[0016] En aún otra forma de la invención, aporta una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección asociada a infección por *Chlamydia pneumoniae* en un paciente que necesite tal tratamiento. La composición comprende claritromicina, rifampicina y doxiciclina.

20 **[0017]** También se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección asociada a la infección por especie *Chlamydia* o microorganismos susceptibles similares en un paciente que necesite tal tratamiento. La composición comprende roxitromicina, ofloxacina y rifampicina.

[0018] En la composición farmacéutica de la invención, preferiblemente el segundo antibiótico o agente antimicrobiano está provisto de un recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

25 **[0019]** En una forma de la composición farmacéutica, el recubrimiento o los recubrimientos están adaptados para hacer que los antibióticos o agentes antimicrobianos primero y segundo sean liberados en ambientes primero y segundo en el tracto gastrointestinal de un paciente a quien se le administra la composición, siendo una cantidad eficaz del primer antibiótico o agente antimicrobiano capaz de ser absorbida pasando a la corriente sanguínea del paciente desde el primer ambiente, y siendo una cantidad efectiva del segundo antibiótico o agente antimicrobiano capaz de ser absorbida pasando a la corriente sanguínea del paciente desde el segundo ambiente.

30 **[0020]** En otra forma de la composición farmacéutica de la invención, la composición comprende adicionalmente un tercer antibiótico o agente antimicrobiano provisto de un tercer recubrimiento farmacéuticamente aceptable. Normalmente, el tercer recubrimiento está adaptado para hacer que el tercer antibiótico o agente antimicrobiano sea liberado en un tercer ambiente en el tracto gastrointestinal de un paciente a quien se le administra la composición, siendo una cantidad efectiva del tercer antibiótico o agente antimicrobiano capaz de ser absorbida pasando a la corriente sanguínea del paciente desde el tercer ambiente.

35 **[0021]** Preferiblemente, en esta forma de la composición farmacéutica el segundo antibiótico o agente antimicrobiano es rifampicina, y el tercer antibiótico o agente antimicrobiano es tetraciclina (normalmente doxiciclina).

[0022] De forma alternativa, en esta forma de la composición farmacéutica de la invención el primer, segundo y tercer antibióticos o agentes antimicrobianos se seleccionan del grupo consistente en claritromicina, rifabutina, rifampicina, azitromicina y roxitromicina.

40 **[0023]** En un uso particularmente preferido según la invención se administra azitromicina en una cantidad de 500 mg por día, rifampicina en una cantidad de 300 mg por día y doxiciclina en una cantidad de 100 mg por día y/o una quinolona; efectuándose la administración diariamente por espacio de cuatro semanas.

[0024] En otro uso particularmente preferido según la invención se administra claritromicina en una cantidad de 500 mg por día, rifampicina en una cantidad de 300 mg por día y doxiciclina en una cantidad de 100 mg por día; efectuándose la administración por vía oral y diariamente por espacio de cuatro semanas.

[0025] Una composición farmacéutica preferida según la invención incluye azitromicina en una cantidad de 250 mg, rifampicina en una cantidad de 150 mg y doxiciclina en una cantidad de 50 mg.

[0026] Otra composición farmacéutica preferida según la invención incluye claritromicina en una cantidad de 250 mg, rifampicina en una cantidad de 150 mg y doxiciclina en una cantidad de 100 mg.

5 **[0027]** Los ejemplos de tetraciclinas adecuados para utilizarse en los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, demeclociclina, clortetraciclina, metaciclina y minociclina. Los ejemplos de agentes antimicrobianos macrólidos adecuados para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen azitromicina y roxitromicina. Los ejemplos de
10 agentes antimicrobianos de la clase de las rifamicinas adecuados para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen rifampicina, rifabutina y rifapentina.

[0028] Las dosis de los antibióticos o agentes antimicrobianos que se usan en esta invención están de acuerdo con sus gamas de dosificación seguras establecidas y conocidas de forma general cuando se utilizan en monoterapia para el tratamiento de otras afecciones.

15 **[0029]** Tales dosificaciones para antibióticos o agentes antimicrobianos las conocen bien los facultativos médicos y oscilan desde 0,0005 hasta 50 g por día, dependiendo del agente. Las dosificaciones seguras de los antibióticos y agentes antimicrobianos destinadas a utilizarse en los métodos de la presente invención se describen, por ejemplo, en Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, trigésimo primera edición (The Royal Pharmaceutical Society, Londres, 1996). La administración puede efectuarse por las vías oral, intravenosa, intraarterial, intramuscular, inhalatoria, tópica y subcutánea. Normalmente, la administración se efectúa por la vía
20 oral. La administración de cada uno de los antibióticos o agentes antimicrobianos puede hacerse en una única dosis diaria o bien en dos o más dosis por día. Normalmente, los antibióticos o agentes antimicrobianos se administran al paciente en esencia de forma simultánea, si bien no tienen que serlo.

[0030] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención normalmente incluyen las sustancias activas en cantidades de un 10 % a un 100 % de las respectivas dosis diarias y, más normalmente, de un 20 % a un 50
25 % de las dosis diarias.

[0031] Normalmente, la combinación de antibióticos se administra durante un periodo de tiempo de entre 1 y 28 días. Sin embargo, el tratamiento puede ser continuado, según pueda indicarse en determinadas circunstancias clínicas, y en especial en los pacientes previamente tratados, durante un periodo de tiempo de hasta 6 meses. Una terapia más prolongada puede estar indicada en los pacientes que no pueden recibir una terapia inicial a
30 dosis adecuadas debido a una intolerancia a cualesquiera de los agentes antimicrobianos de la composición, en los pacientes que experimentan una recaída de su cuadro clínico, o en los pacientes que evidencian inflamación continuada o marcadores inflamatorios continuados. El tratamiento de las afecciones asociadas a *C. pneumoniae* es normalmente continuado hasta que se establecen las afecciones siguientes en el paciente: detección de *C. pneumoniae* por PCR (PCR = reacción en cadena de la polimerasa) en la sangre periférica reducida hasta niveles indetectables; normalización de los marcadores inflamatorios que incluyen la ESR (ESR = velocidad de sedimentación de eritrocitos), la CRP (CRP = proteína C-reactiva) y la proteína amiloide A sérica; reducción del título de IgA anti-*C. pneumoniae* y reducción del título de IgG anti-*C. pneumoniae*; desaparición de la *C. pneumoniae* identificable en las biopsias intestinales o bronquiales según determinación efectuada por métodos
35 de detección de antígenos o métodos moleculares; y desaparición de la *C. pneumoniae* en los análisis del esputo o de la deposición según determinación efectuada por métodos de detección de antígenos o métodos moleculares. Se utilizan indicadores de diagnósticos similares para supervisar la eficacia de un método de
40 tratamiento de la invención para microorganismos susceptibles similares a la *C. pneumoniae*.

[0032] Preferiblemente, el tratamiento inicial va seguido de una terapia de mantenimiento con dosificación intermitente de antibióticos combinados con carácter periódico, pudiendo dicha terapia de mantenimiento oscilar
45 desde un día adicional o varios días adicionales por mes durante meses o años adicionales. En algunos pacientes, los organismos durmientes o persistentes pueden requerir que los regímenes de tratamiento se prolonguen durante muchos años. En una forma preferida, la invención proporciona composiciones farmacéuticas presentadas en un formato adecuado para circunstancias clínicas específicas. Estos métodos especiales de administración están recomendados, por ejemplo, para pacientes con enfermedad vascular,
50 síndromes de neumonía atípica o enfermedad inflamatoria pélvica en particular. Como se describe más detalladamente más adelante en el presente texto, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse como formas de dosificación única que liberen de manera controlada las sustancias activas al interior de la corriente sanguínea del paciente al que se le administran, para así impedir un repentino incremento de la concentración en plasma de los agentes como el que se produciría si dichas composiciones farmacéuticas
55 fuesen administradas en forma de comprimidos independientes, por ejemplo. Puesto que los pacientes con afecciones como las indicadas anteriormente a título de ejemplo a menudo no se sienten bien y a menudo siguen otra terapia, se contempla que estas mejoras del suministro de los agentes activos reducirán las experiencias adversas experimentadas por los pacientes, incluyendo la intolerancia del tracto gastrointestinal, y minimizará las

interacciones con la otra terapia concomitante. El envasado combinado que se describe más adelante debería facilitar también el cumplimiento de la prescripción facultativa y por consiguiente acrecentar los resultados clínicos.

5 **[0033]** Una composición farmacéutica de la invención puede proporcionarse en envasado secuencial para cada agente antimicrobiano o en envasado que facilite el cumplimiento diario de la prescripción facultativa en el cual los agentes antimicrobianos se combinan dentro de una cápsula o comprimido común. En una forma adicional, se proporciona un envase secuencial de medicaciones para uso intravenoso o intramuscular seguido de un uso oral.

10 **[0034]** La composición farmacéutica según la invención se puede administrar con una o varias otras medicaciones usadas en el tratamiento de la enfermedad coronaria y de otras enfermedades vasculares.

[0035] Una o varias otras medicaciones pueden estimular los mecanismos de defensa del huésped que son importantes para la erradicación de patógenos intracelulares.

15 **[0036]** Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar con uno o varios agentes adicionales seleccionados de entre inhibidores selectivos y no selectivos de cicloxigenasa tales como aspirina; otros fármacos antiplaquetarios tales como ticlodipina o clopidogrel; betabloqueantes; antiarrítmicos; bloqueantes de los canales del calcio; otros fármacos anticoagulantes tales como Coumadin o heparina; medicinas basadas en nitrato e inhibidores de HMG-CoA reductasa. Los ejemplos de betabloqueantes incluyen inderal, metoprolol y atenolol; los ejemplos de antiarrítmicos incluyen amiodarona, lignocaína, sotalol y flecanida; los ejemplos de bloqueantes de los canales del calcio incluyen amlodipina, diltiazem y verapamil; y los ejemplos de medicinas basadas en nitrato incluyen mononitrato de isosorbida y nitroglicerina.

20

[0037] La composición farmacéutica se puede administrar con uno o varios modificadores de la respuesta inmune seleccionados de entre citoquinas, incluyendo la interleucina 1, la interleucina 2, la interleucina 3, la interleucina 4, la interleucina 5, la interleucina 6, la interleucina 7, la interleucina 8, la interleucina 9, la interleucina 10, la interleucina 11, la interleucina 12, la interleucina 13, la interleucina 14, la interleucina 15, la interleucina 16, la interleucina 17, la interleucina 18, la interleucina 19 y la interleucina 20; factores estimuladores de colonias, incluyendo el G-CSF y el GM-CSF; factores de necrosis tumoral alfa y beta; interferón alfa, beta y gamma; péptidos que se fijan a los receptores de superficie de los macrófagos y los linfocitos; glicoproteínas que imitan a citoquinas; y otras moléculas mediadoras.

25

[0038] La composición farmacéutica se puede administrar con uno o varios otros fármacos con actividad inmunosupresora cuando estén presentes una inflamación activa o respuestas inmunes del huésped inapropiadamente desviadas y dañinas. Los ejemplos de fármacos adecuados con actividad inmunosupresora incluyen la prednisona y los esteroides afines, la azatioprina, el mofetil micofenolato y antagonistas de purinas afines, la ciclofosfamida y agentes alquilantes afines, el metotrexato y antagonistas de folatos afines, la talidomida, la cloroquina y compuestos antimaláricos afines, el levamisol y la ciclosporina A y agentes inmunosupresores similares, incluyendo la rapamicina y el FK506.

30

35

[0039] De manera similar, las composiciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente una o varias otras medicaciones utilizadas en el tratamiento de la enfermedad coronaria y de otras enfermedades vasculares y/o una o varias otras medicaciones que estimulen los mecanismos de defensa del huésped que son importantes en la erradicación de patógenos intracelulares, siendo tales medicaciones como se ha descrito más ampliamente en el presente documento con anterioridad.

40

[0040] Las dosificaciones de los agentes adicionales, tales como los que se han citado aquí anteriormente a título de ejemplo, están de acuerdo con sus gamas de dosificación seguras establecidas y conocidas de forma general. Tales dosificaciones las conocen perfectamente los facultativos médicos y se describen, por ejemplo, en Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, trigésimo primera edición (The Royal Pharmaceutical Society, Londres, 1996).

45

[0041] En la invención, cada uno de los antibióticos de agentes antimicrobianos que se coadministran se le puede administrar al paciente y puede ser ingerido por el mismo en forma de medicación independiente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas o sobrecitos independientes, o bien en forma de agentes administrados por separado por vía intravenosa. Tales comprimidos o cápsulas pueden ser envasados y administrados al paciente, por ejemplo, en un paquete de envases independientes que facilite el cumplimiento de la prescripción facultativa. De forma alternativa, comprimidos, cápsulas, etc. independientes se pueden envasar en envases tipo blíster diseñados para guiar al paciente para ayudarlo a cumplir con el protocolo de dosificación. Por ejemplo, cuando la invención suponga la administración de tres medicaciones distintas, puede diseñarse un envase tipo blister para alojar las tres medicaciones distintas en el envase tipo blister de forma tal que se dirija al paciente para que tome una dosis por la mañana de cada una de las tres medicaciones, una dosis al mediodía de dos de las medicaciones, y una dosis vespertina de las tres medicaciones de nuevo. En una disposición de este tipo, cada tira de envase tipo blister de medicaciones podría constituir la terapia de un día, incrementando

50

55

con ello la probabilidad de que el paciente cumpla efectivamente con la prescripción facultativa. Resultarán obvias otras variaciones de la disposición que ha sido descrita, de acuerdo con el protocolo de dosificación deseado.

5 **[0042]** De forma alternativa, para simplificar adicionalmente la administración de las medicaciones al paciente y el cumplimiento del protocolo de dosificación por parte del paciente, se puede proporcionar la combinación de medicaciones en forma de micropartículas o microgránulos, normalmente microencapsulados y puede incluirse en una única cápsula o comprimido. De forma alternativa, las medicaciones pueden ponerse en forma de comprimidos o cápsulas independientes que se incorporan entonces a un único comprimido o cápsula de mayor tamaño como forma de dosificación final. De esta manera, con la combinación de dos, tres o más agentes antimicrobianos de los descritos anteriormente opcionalmente junto con una o varias otras medicaciones de las descritas anteriormente se puede formar una forma de dosificación única para simplificar el proceso de medicación y suministrar combinaciones de dosis especiales que no están actualmente disponibles en los comprimidos y cápsulas de tamaño normal que existen actualmente en el mercado.

15 **[0043]** Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o varios excipientes, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que son conocidos de forma general en la técnica. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por los procedimientos conocidos en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas, entre los que se incluyen los de mezcla, molienda, homogeneización, suspensión, disolución, emulsión, dispersión y, cuando proceda, mezcla de los agentes activos, opcionalmente junto con uno o varios excipientes, diluyentes, vehículos y adyuvantes.

20 **[0044]** Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, trociscos, píldoras, pastillas, cápsulas, elixires, polvos, incluyendo los polvos liofilizados, soluciones, gránulos, suspensiones, emulsiones, jarabes y tinturas. Pueden prepararse también formas de liberación lenta o de liberación retardada, por ejemplo en forma de partículas recubiertas, comprimidos multicapa o microgránulos.

25 **[0045]** Las formas sólidas para administración oral pueden contener aglutinantes, edulcorantes, agentes desintegrantes, diluyentes, saborizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes de retardo en el tiempo farmacéuticamente aceptables. Los aglutinantes adecuados incluyen la goma acacia, la gelatina, el almidón de maíz, la goma tragacanto, el alginato sódico, la carboximetilcelulosa o el polietilenglicol. Los edulcorantes adecuados incluyen la sucrosa, la lactosa, la glucosa, el aspartamo o la sacarina. Los agentes desintegrantes adecuados incluyen el almidón de maíz, la metilcelulosa, la polivinilpirrolidona, la goma de xantano, la bentonita, el ácido alginico o el agar. Los diluyentes adecuados incluyen la lactosa, el sorbitol, el manitol, la dextrosa, el caolín, la celulosa, el carbonato cálcico, el silicato cálcico o el fosfato dicálcico. Los agentes saborizantes adecuados incluyen el aceite de menta piperita, el aceite de gaulteria y los saborizantes de cereza, naranja o frambuesa. Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen el benzoato sódico, la vitamina E, el alfa-tocoferol, el ácido ascórbico, el metilparabeno, el propilparabeno o el bisulfito sódico. Los lubricantes adecuados incluyen el estearato magnésico, el ácido esteárico, el oleato sódico, el cloruro sódico o el talco. Los adecuados agentes de retardo en el tiempo incluyen el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo.

35 **[0046]** Las formas líquidas para administración oral pueden contener, además de los agentes activos, un vehículo líquido. Los vehículos líquidos adecuados incluyen el agua, aceites tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de arachis, aceite de coco, parafina líquida, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, alcoholes grasos, triglicéridos o mezclas de los mismos.

40 **[0047]** Las suspensiones para administración oral pueden incluir adicionalmente agentes de dispersión y/o agentes de suspensión. Los agentes de suspensión adecuados incluyen la carboximetilcelulosa sódica, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la polivinilpirrolidona, el alginato sódico o el alcohol cetílico. Los agentes de dispersión adecuados incluyen lecitina, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos tales como ácido esteárico, polioxietileno sorbitol mono- o di-oleato, -estearato o -laurato, polioxietileno sorbitán mono- o di-oleato, -estearato o -laurato y similares.

45 **[0048]** Las emulsiones para administración oral pueden incluir además uno o varios agentes emulsionantes. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen agentes de dispersión como los citados anteriormente a título de ejemplo o gomas naturales tales como la goma acacia o la goma tragacanto.

50 **[0049]** En las composiciones farmacéuticas los recubrimientos se aplican a las medicaciones preferiblemente para suministrar los agentes antimicrobianos de manera diferenciada a distintas regiones del tracto gastrointestinal. Los recubrimientos se pueden aplicar, por ejemplo, a comprimidos de las medicaciones que se incorporan entonces a una forma de dosificación única como un comprimido o cápsula. Como otra posibilidad, los recubrimientos se pueden aplicar en un proceso de microencapsulación, y con las medicaciones

microencapsuladas pueden hacerse comprimidos o cápsulas para así tener todas las medicaciones microencapsuladas en una forma de dosificación única. Por ejemplo, los agentes antimicrobianos se pueden recubrir, por ejemplo, por microencapsulación, de forma tal que se liberen a distintas velocidades en el lumen gástrico, el duodeno distal y más allá, acrecentándose así la absorción y reduciéndose la reacción cruzada entre las medicaciones. Normalmente, en esta forma se aplica a un antibiótico o agente antimicrobiano un recubrimiento que maximiza su liberación en una parte del tracto gastrointestinal en la cual dicho antibiótico o agente antimicrobiano es absorbido con la mayor eficacia, y que minimiza su liberación en otras partes del tracto gastrointestinal.

[0050] Por ejemplo, en una composición que contenga azitromicina, rifampicina y doxiciclina, la azitromicina se puede microencapsular para que se disuelva en el ambiente ácido gástrico, mientras que los otros dos agentes activos se microencapsulan para que prácticamente no se disuelvan en ese ambiente, siendo la doxiciclina recubierta para que sea liberada en las condiciones de dentro de la segunda parte del duodeno, y siendo la rifampicina recubierta para que sea liberada más distalmente. De tal manera, los agentes se liberan a ambientes en los cuales son absorbidos fácilmente y se minimiza la posibilidad de reaccionar de forma cruzada.

[0051] Como posibilidad adicional, la composición farmacéutica de la invención puede proporcionarse en una forma de dosificación multicapa en la cual los antibióticos o agentes antimicrobianos estén previstos en capas independientes, o bien en forma de un núcleo y una o varias capas independientes, estando las sustancias activas separadas por al menos un recubrimiento de forma tal que una sustancia activa prevista en una capa exterior sea liberada en primer lugar a la corriente sanguínea de un paciente en una región apropiada del tracto gastrointestinal, y uno o varios otros antibióticos o agentes antimicrobianos previstos en una o varias capas interiores sean liberados con posterioridad, cuando el primer agente activo haya sido prácticamente liberado y haya sido disuelto o erosionado un recubrimiento que lo separe del otro agente activo o de los otros agentes activos.

[0052] Las regiones del tracto gastrointestinal en las cuales se absorben con la mayor eficacia los antibióticos o agentes antimicrobianos que se usan en las composiciones de la presente invención se conocen de forma general en la técnica. De forma similar, los recubrimientos para sustancias farmacéuticamente activas que son adecuados para retardar la liberación de las sustancias hasta que las mismas lleguen a ambientes predeterminados dentro del tracto gastrointestinal se conocen de forma general en la técnica, al igual que las técnicas de microencapsulación con tales materiales. Ejemplos de referencias que describen tales recubrimientos y técnicas son Kirk-Othmer's Encyclopedia of Chemical Technology, cuarta edición, volumen 7, pp. 274-300 (Wiley Interscience, 1993) y las referencias que ahí se citan; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, capítulos 90 y 91 (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990) y las referencias que ahí se citan; las patentes australianas números 601974 y 603568 y las referencias que ahí se citan; y las patentes estadounidenses números 5914132, 5910322 y 588550 y las referencias que ahí se citan. Otras referencias relevantes incluyen las siguientes:

Ranade, V.V., *J. Clin. Pharmacol.*, 1991, 31, 2-16;
 Smart, J.D. *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1984, 36, 295;
 Hovgaard, L. y Brondsted, H., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1996, 13, 185-223; y
 Leopold, C.S., *Pharm. Sci. Technol. Today*, 1999, 2, 197-204.

[0053] Los ejemplos de recubrimientos para dirigir la liberación de una sustancia farmacéutica en el estómago incluyen celulosas modificadas tales como la hidroximetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa, gomas de polisacáridos, la goma tragacanto, la carboximetilcelulosa sódica, el chitosán y los acrilatos y metacrilatos. Cuando se desee que un antibiótico o agente antimicrobiano de una composición farmacéutica de la invención sea liberado en el estómago, no es necesario dotar de un recubrimiento al antibiótico o agente antimicrobiano. El recubrimiento para dirigir la liberación de un antibiótico o agente antimicrobiano de una composición farmacéutica de la invención en el estómago puede consistir, por ejemplo, en polímeros de los que son suministrados por la Rohm GmbH, de Alemania, y se venden con las marcas comerciales Eudragit E, Eudragit RL y Eudragit RS.

[0054] Los ejemplos de recubrimientos para hacer que la liberación de una sustancia farmacéutica tenga lugar en la parte inferior del intestino incluyen recubrimientos entéricos tales como copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa y copolímeros de estireno maleico (Agyilrah, G.A. *et al.*, en *Polymers for Controlled Drug Delivery*, pp. 39-66; Tarcha, P.J. ed., CRC Press, Boca Raton (1991).

[0055] Los ejemplos de recubrimientos para hacer que la liberación de una sustancia farmacéutica tenga lugar en el colon incluyen recubrimientos poliméricos resistentes al pH tales como Eudragit L y Eudragit S y polímeros bioerosionables tales como goma laca, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y copolímeros de celulosa modificados tales como hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, acetato trimelitato de celulosa, poli (acetato de vinilo/alcohol vinílico) ftalato y ésteres mixtos de acetoacetato de celulosa (patente estadounidense nº 5811121).

[0056] Los recubrimientos se pueden aplicar a las sustancias activas desde una solución en disolventes orgánicos o disolventes orgánicos acuosos. Los recubrimientos pueden incluir aditivos tales como plastificantes, como por ejemplo ésteres de ácido ftálico como ftalato de dibutilo, triacetina, alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, ésteres de ácido cítrico, succinato de dibutilo y similares; dispersantes particulados tales como talco y dióxido de titanio; y colorantes tales como tintes u óxidos metálicos. Los disolventes que se pueden utilizar incluyen el metanol, el etanol, el isopropanol, la acetona, el diclorometano, el éter dietílico, el acetato de etilo y mezclas de los mismos. La elección del disolvente viene principalmente determinada por la solubilidad del polímero y la facilidad de evaporación del disolvente. La selección y la cantidad del disolvente, del plastificante opcional, del particulado sólido inerte opcional y del proceso de recubrimiento se efectúan basándose en el material de recubrimiento específico que se utilice, según los criterios que los expertos en la técnica en cuestión conocen. Los expertos habituales en la materia en cuestión conocen los métodos de recubrimiento y pueden utilizar equipos tales como lechos fluidizados, tambores perforados y equipos de pulverización.

Ejemplos

Ejemplo 1: Tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

[0057] Diez pacientes, de 48 a 75 años, habían tenido infarto de miocardio y recibían terapia aguda con agentes trombolíticos. A continuación fueron sometidos a una angiografía coronaria y posteriormente a la colocación de stents o a cirugía de bypass de las arterias coronarias. Los valores basales de colesterol eran relativamente bajos a menos de 5,5 mmol/l. A pesar del buen tratamiento convencional, cada paciente desarrolló una angina recurrente en un periodo de 12 meses a partir de la revascularización, según quedó documentado mediante las correspondientes pruebas de ejercicio con sestamibi. Las pruebas serológicas efectuadas mediante ensayos de microinmunofluorescencia y ELISAs (ELISAs = Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) confirmaron la "persistente" infección por *C. pneumoniae* con elevados niveles de anticuerpos IgA e IgG. Se trató a los pacientes con una combinación de rifampicina 300 mg por día y doxicilina 100 mg dos veces al día, así como roxitromicina 150 mg dos veces al día por espacio de un mes. Los síntomas de la enfermedad cardíaca isquémica disminuyeron después de la terapia y los estudios de ejercicio progresivo con sestamibi confirmaron la mejoría. Dieciocho meses después, ningún paciente ha tenido recurrencia de su enfermedad o progresión de la misma. Los análisis de células mononucleares de la sangre periférica pusieron de manifiesto una reducción en el ADN de *C. pneumoniae* detectable (por PCR) tras la terapia, y declinaron los anticuerpos IgA específicos.

Ejemplo 2: Tratamiento de pacientes con neumonía atípica y fibrilación atrial.

[0058] Tres pacientes, de 40 a 72 años, habían sido hospitalizados con fiebre, tos y disnea. Dichos pacientes habían presentado signos clínicos y radiológicos de neumonía bilateral y evidencia de importante hipoxia en estudios de los gases de la sangre arterial. En cada paciente, se investigó la neumonía mediante serología de fase aguda y convaleciente y se descubrió que era debida a *C. pneumoniae*. Todos los pacientes tenían fibrilación atrial inicial reciente. Los pacientes recibieron tratamiento con doxicilina 100 mg por día y azitromicina 500 mg dos veces al día por espacio de tres semanas. En cada paciente, la fibrilación atrial quedó resuelta en una semana y la neumonía quedó resuelta en tres semanas. Un año más tarde, ningún paciente ha tenido recurrencia de la fibrilación atrial.

Ejemplo 3: Tratamiento de pacientes con enfermedad vascular, infección por *C. pneumoniae* y cáncer

[0059] Un paciente varón de 68 años había sido sometido a endarterectomías de las carótidas bilaterales. Dos años más tarde desarrolló obstrucción del conducto biliar común. Un año después le fue diagnosticado cáncer de la cabeza del páncreas con metástasis hepáticas. El paciente fue sometido a anastomosis paliativa del intestino delgado. El paciente desarrollo angina. Mediante análisis por microinmunofluorescencia se descubrió que el paciente tenía anticuerpos persistentes IgA e IgG anti-*C. pneumoniae*. El paciente rehusó la quimioterapia citotóxica para su cáncer de páncreas. El paciente comenzó una terapia con 3 millones de unidades de interleucina-2 (administrada por vía subcutánea 4 días cada mes), *Mycobacterium w* muerto (10^7 organismos sc) y antibióticos combinados que incluían doxicilina 100 mg al día (tres semanas) y roxitromicina 150 mg al día (tres semanas). Tras tres meses de terapia se había producido una regresión de más de un 80% de las lesiones metastásicas del cáncer pancreático. Su CA19-9 volvió a alcanzar un nivel indetectable. Se descubrió que las células CD4 T circulantes que no habían expresado TNF (TNF = factor de necrosis tumoral) o interferón gamma antes de la terapia con citoquina tenían expresión citoplásmica de TNF e interferón gamma tres meses después de la terapia con citoquina. Su angina cesó sin cambios del electrocardiograma, y no se reprodujo. El paciente sigue bien tres años más tarde, sin angina y sin evidencia de enfermedad vascular, y no presenta signos de metástasis según las exploraciones efectuadas por PET (PET = tomografía por emisión de positrones). La serología de IgA anti-*C. pneumoniae* es negativa.

Ejemplo 4. Composición farmacéutica

[0060] Lo descrito a continuación es ilustrativo de una composición farmacéutica según la invención.

Recubrimiento de doxiciclina

5 **[0061]** Se prepara una solución de Eudragit L100-55 (100 partes en peso) y ftalato de dibutilo (20 partes en peso) en isopropanol:acetona:agua (37:9:1 en peso; 1000 partes en peso), y se pone en suspensión en la solución talco micronizado (40 partes en peso). La solución se aplica como recubrimiento a una preparación comercial finamente pulverizada de doxiciclina que incluye lactosa como ingrediente inerte (200 partes en peso) en un recubridor de tambor perforado manteniendo una temperatura del lecho/aire de salida de aproximadamente 30°.

Recubrimiento de rifampicina

10 **[0062]** Una solución de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (100 partes en peso) y alcohol cetílico (5 partes en peso) en acetona:etanol (2,5:1 en peso, 1300 partes en peso) se aplica por pulverización a una preparación comercial finamente pulverizada de rifampicina que contiene lactosa como ingrediente inerte (200 partes en peso) en un aparato de lecho fluidizado con pistolas pulverizadoras colocadas encima del lecho.

Preparación de composición farmacéutica en forma de dosificación

15 **[0063]** Se mezclan azitromicina, rifampicina recubierta y doxiciclina recubierta en unas proporciones de 5:3:1 en peso de sustancias activas y se encapsulan porciones de la mezcla en cápsulas de gelatina que contienen cada una 125 mg de azitromicina, 75 mg de rifampicina y 25 mg de doxiciclina.

Reivindicaciones

- 5 1. Uso de un primer antibiótico o agente antimicrobiano seleccionado de entre azitromicina, claritromicina y roxitromicina, un segundo antibiótico o agente antimicrobiano que es una rifamicina y un tercer antibiótico o agente antimicrobiano que es una tetraciclina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* en un paciente que necesita tal tratamiento.
2. Composición farmacéutica que comprende azitromicina, rifabutina y doxiciclina para utilizarse en el tratamiento o la prevención de una infección crónica por *Chlamydia pneumoniae*.
- 10 3. Composición farmacéutica que comprende un primer antibiótico o agente antimicrobiano seleccionado de entre azitromicina, claritromicina y roxitromicina, un segundo antibiótico o agente antimicrobiano que es una rifamicina y un tercer antibiótico o agente antimicrobiano que es una tetraciclina para utilizarse en el tratamiento o la prevención de una infección crónica por *Chlamydia pneumoniae*.