

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 008**

51 Int. Cl.:

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2008 E 08701953 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2125871**

54 Título: **Péptidos antibacterianos**

30 Prioridad:

02.02.2007 GB 0702021
02.02.2007 US 899149 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2015

73 Titular/es:

NOVABIOTICS LIMITED (100.0%)
The Cruickshank Building Craibstone
Aberdeen AB21 9TR, GB

72 Inventor/es:

O'NEIL, DEBORAH

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 532 008 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

Péptidos antibacterianos

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con los péptidos y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Antecedentes de la invención

10 Los péptidos antimicrobianos son moléculas efectoras clave del sistema inmune innato y componentes integrales de la primera línea de defensa contra las infecciones microbianas de todos los organismos eucariotas. Una serie de organismos procariontes también utilizan péptidos antimicrobianos como medios para competir contra el reto de otros microorganismos. Muchos péptidos antimicrobianos se caracterizan por propiedades catiónicas que facilitan las interacciones con los fosfolípidos cargados negativamente de la membrana microbiana lo que conduce después a la lisis microbiana y a la muerte tras la permeabilización subsiguiente de la membrana. Por ejemplo, se ha demostrado que las moléculas de péptidos antimicrobianos pueden agregarse y formar canales dependientes de voltaje en la bicapa lipídica lo que resulta en la permeabilización tanto de la membrana interna como externa del microorganismo (Lehrer, R. I., J. Clin. Investigation, 84:553 (1989)). La naturaleza anfifílica de estas moléculas puede facilitar además la inserción del residuo hidrofóbico en la bicapa lipídica mediante atracción electrostática mientras que los residuos polares se proyectan hacia dentro y por encima de la membrana.

20 Los microorganismos resistentes a fármacos, especialmente las bacterias, se están haciendo cada vez más problemáticos ya que las tasas de infección continúan elevándose y los métodos eficaces de control se hacen más y más limitados. El uso prolífico de antibióticos durante los últimos 50 años o más junto con la prescripción indiscriminada de antibióticos y el incumplimiento de los pacientes con los regímenes de tratamiento, han seleccionado microorganismos que han desarrollado o adquirido maneras de superar los efectos de los antibióticos. La transmisión y control de organismos resistentes a fármacos se está convirtiendo en uno de los problemas más significativos dentro de la asistencia médica.

30 De interés particular son las cepas de *Staphylococcus spp.* que han desarrollado u obtenido niveles variables de resistencia a antibióticos tales como la metilina (metilina). Estas cepas se conocen comúnmente como *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina (MRSA). Además, los *Staphylococcus coagulans* negativos, tales como *Staphylococcus epidermidis*, también han emergido como patógenos nosocomiales importantes. Aproximadamente el 80% de los aislados de *S. epidermidis* de infecciones asociadas a dispositivos son resistentes a la metilina (MRSE) así como también son multi-resistentes. Las opciones de tratamiento para las infecciones a las que contribuyen o son causadas por bacterias resistentes a la metilina tales como MRSA y MRSE, son ahora limitadas y existe una necesidad urgente de descubrir nuevas terapias que inhiban o eliminen a dichos organismos.

40 *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista que causa infecciones del tracto urinario, infecciones del sistema respiratorio, dermatitis, infecciones de tejidos blandos, bacteremia y una variedad de infecciones sistémicas, particularmente en víctimas de quemaduras severas y en pacientes con cáncer y SIDA que están inmunodeprimidos. Las infecciones respiratorias causadas por *Pseudomonas aeruginosa* se producen casi exclusivamente en individuos con un tracto respiratorio inferior comprometido o un mecanismo de defensa sistémico comprometido. La neumonía primaria se produce en pacientes con enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia cardíaca congestiva. La neumonía bacterémica se produce comúnmente en pacientes con cáncer neutropénico que se someten a quimioterapia. La colonización del tracto respiratorio inferior de pacientes con fibrosis quística por cepas mucosas de *Pseudomonas aeruginosa* es común y difícil de tratar. Existe la necesidad de desarrollar un medio eficaz para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

50 Dado que los patógenos microbianos no adquieren fácilmente resistencia a péptidos catiónicos, a pesar de la presión evolutiva de millones de años de coexistencia, ha existido mucho interés comercial y esfuerzo en el desarrollo de péptidos catiónicos como terapéutica antimicrobiana potencial. Por ejemplo, en nuestra solicitud copendiente, WO 2006/018652, describimos la identificación de péptidos que pueden usarse para tratar infecciones microbianas que incluyen infecciones de ciertas bacterias.

55 Adicionalmente, los péptidos antibacterianos que comprenden uno o más residuos de aminoácido básico se conocen en la técnica, ver, por ejemplo WO 2005/068645, WO 2004/005339, o Strøm y otros, (2002), Journal of Peptide Science 8(8): 431-437.

Aún existe la necesidad apremiante de activos antimicrobianos adicionales que puedan usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas tales como las causadas por cepas de *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.

Declaraciones de la invención

La presente invención está basada en parte en el descubrimiento de que los homopolímeros de arginina o lisina son muy bactericidas y como tal son eficaces en el tratamiento de infecciones bacterianas.

De acuerdo con un primer aspecto la invención proporciona un péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana en donde el péptido consiste de 11 a 15 aminoácidos en donde todos los aminoácidos en la secuencia amino de dicho péptido son arginina, sometida a 0, 1 o 2 sustituciones de la secuencia amino.

En un aspecto preferido, el péptido de la invención comprende una secuencia de 11 a 15 argininas en donde todos los aminoácidos en dicha secuencia de aminoácidos son arginina. Preferentemente aún el péptido de la invención comprende una secuencia de 11 a 13, argininas todos los aminoácidos en dicha secuencia de aminoácidos son iguales.

En un péptido de la invención, la arginina puede ser una D- o L-arginina

La invención incluye además isómeros conocidos (estructurales, estereo-, conformacionales & configuracionales) y análogos estructurales de los aminoácidos anteriores, que incluyen peptidomiméticos" y los modificados naturalmente (por ejemplo, modificación post-traducciona) o químicamente, que incluyen, pero no exclusivamente, fosforilación, glicosilación, sulfonilación y/o hidroxilación.

Adicionalmente, la secuencia de aminoácidos del péptido puede modificarse para dar como resultado una variante de péptido que incluye la sustitución de al menos un residuo de aminoácido en el péptido por otro residuo de aminoácido, por ejemplo, un residuo básico o no básico, que incluyen sustituciones que utilizan la forma D en lugar de la L form, en donde la variante mantiene alguna (típicamente al menos 10%) o toda la actividad biológica del péptido no variante correspondiente. Por lo tanto, la invención proporciona una variante del péptido en la cual uno o dos residuos de arginina del péptido de acuerdo con la invención se sustituye con uno o dos residuos diferentes (por ejemplo, histidina).

El término "péptido" como se usa en la presente significa, en términos generales, una pluralidad de residuos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Se usa indistintamente y significa lo mismo que polipéptido, oligopéptido y proteína.

Los péptidos para usar de acuerdo con la invención generalmente son péptidos sintéticos. Los péptidos pueden ser aislados, péptidos purificados o variantes de estos, los que pueden sintetizarse *in vitro*, por ejemplo, por un método de síntesis de péptidos en fase sólida, por síntesis de péptidos catalizados por enzimas o con la ayuda de la tecnología de ADN recombinante.

Los péptidos para usar de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas, tales como ácidos libres, bases libres, ésteres y otros profármacos, sales y tautómeros, por ejemplo, y la invención incluye todas las formas variantes de los péptidos. Por lo tanto, la invención abarca la sal de un péptido.

El péptido para usar de acuerdo con la invención puede administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La invención incluye, por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables del péptido de la invención en donde el compuesto original se modifica al formar sales ácidas o básicas del mismo, por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales o la sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de tales sales de adición ácidas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato. Las sales básicas incluyen sal amónica, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinos térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, N-metilo-D-glutamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etcétera. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Las sales de grupos carboxilo de un péptido para usar de acuerdo con la invención pueden prepararse de la manera usual mediante el contacto del péptido con uno o más equivalentes de una base deseada tal como, por ejemplo, una base de hidróxido metálico, por ejemplo hidróxido sódico; un carbonato o bicarbonato metálico tal como, por ejemplo, carbonato o bicarbonato sódico; o una base amina tal como, por ejemplo, trietilamina, trietanolamina y similares.

Administración y formulaciones farmacéuticas

Un aspecto adicional de la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un péptido de la descripción.

5

La composición incluye además un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente descripción para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos o, según sea el caso, un animal sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

10

Para alcanzar el(los) efecto(s) deseado(s), el péptido, una variante del mismo o una combinación de estos, puede administrarse como dosis única o divididas, por ejemplo, de al menos aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 500 a 750 mg/kg, de al menos aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 300 a 500 mg/kg, al menos aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 100 a 300 mg/kg- o al menos aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 a 100 mg/kg de peso corporal o al menos aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, aunque otras dosificaciones pueden proporcionar resultados beneficiosos.

15

Para preparar la composición, los péptidos se sintetizan o se obtienen de cualquier otra forma, se purifican según sea necesario o se desee, y después se liofilizan y se estabilizan. El péptido puede ajustarse después a la concentración adecuada y opcionalmente se combina con otros agentes.

20

Así, una o más formas de dosificación unitaria adecuada que comprende los péptidos terapéuticos para usar de acuerdo con la invención pueden administrarse por una variedad de rutas que incluyen las rutas oral, tópica, parenteral (que incluye subcutáneo, intravenosa, intramuscular e intraperitoneal), vaginal, rectal, dérmica, transdérmica, intratorácica, intrapulmonar e intranasal (respiratoria). Los péptidos terapéuticos pueden formularse también en una formulación lipídica o para liberación sostenida (por ejemplo, con el uso de microencapsulado, ver WO 94/07529, y Patente de Estados Unidos núm. 4,962,091). Las formulaciones pueden, cuando sea adecuado, presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria distintas y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en las técnicas farmacéuticas. Dichos métodos pueden incluir la etapa de mezclar el agente terapéutico con portadores líquidos, matrices sólidas, portadores semisólidos, portadores sólidos finamente divididos o combinaciones de estos, y después, si es necesario, introducir o dar forma al producto en el sistema de administración deseado.

25

30

Cuando los péptidos terapéuticos para usar de acuerdo con la invención se preparan para la administración oral, se combinan generalmente con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una formulación farmacéutica, o forma de dosificación unitaria. Para la administración oral, los péptidos pueden estar presentes como un polvo, una formación granular, una solución, una suspensión, o una emulsión.

35

Las formulaciones farmacéuticas que contienen los péptidos terapéuticos para usar de acuerdo con la invención pueden formularse con portadores, diluyentes o excipientes comunes, y formados en tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, aerosoles y similares.

40

Los péptidos terapéuticos para usar de acuerdo con la invención pueden formularse además como elixires o soluciones para administración oral conveniente o como soluciones adecuadas para administración parenteral, por ejemplo por rutas intramuscular, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formulaciones farmacéuticas de los péptidos terapéuticos para usar de acuerdo con la invención pueden adoptar además la forma de una solución o dispersión acuosa o anhidra, o alternativamente la forma de una emulsión o suspensión o unguento.

45

Los péptidos terapéuticos pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo por inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria en ampulas, jeringuillas pre-llenadas, envases de infusión de pequeño volumen o en envases multidosis.

50

Estas formulaciones pueden contener portadores, vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables que se conocen bien en la técnica. Es posible, por ejemplo, preparar soluciones mediante el uso de uno o más solvente(s) orgánico(s) que es/son aceptables desde el punto de vista fisiológico, escogidos, adicionalmente al agua, a partir de solventes tales como acetona, ácido acético, etanol, alcohol isopropílico, dimetil sulfóxido, éteres de glicol tales como los productos vendidos bajo el nombre "Dowanol", poliglicoles y polietilenglicoles, alquil ésteres de C₁-C₄ de ácidos de cadena corta, lactato de etilo o isopropilo, triglicéridos de ácidos grasos tales como los productos comercializados bajo el nombre "Miglyol", miristato de isopropilo, aceites vegetal, animal y mineral y polisiloxanos.

55

Una ruta de administración preferida es la tópica. Para la administración tópica, los péptidos pueden formularse como se conoce en la técnica para aplicación directa a un área objetivo, por ejemplo, las uñas y la piel. Las formas mayormente acondicionadas para la aplicación tópica tiene la forma, por ejemplo, de lacas, cremas, leches, geles, polvos, dispersión

60

o microemulsiones, lociones espesadas en mayor o menor medida, almohadillas impregnadas, ungüentos o bastones, formulaciones de aerosol (por ejemplo, aerosol o espumas), jabones, detergentes, lociones o pastillas de jabón. Otras formas convencionales para este propósito incluyen apósitos para heridas, vendas recubiertas u otros recubrimientos de polímero, ungüentos, cremas, lociones, pastas, jaleas, pulverizadores y aerosoles. Así, los péptidos terapéuticos de la invención pueden ser administrados a través de parches o vendajes para la administración dérmica.

Puede ser posible administrar un péptido para usar de manera transdérmica de acuerdo con la invención a través de, por ejemplo, alguna forma de dispositivo de administración transdérmica. Tales dispositivos son ventajosos, particularmente para la administración de compuestos antibióticos, ya que pueden permitir un período de tratamiento prolongado con relación a por ejemplo, un medicamento oral o intravenoso. Los ejemplos de dispositivos de administración transdérmica pueden incluir, por ejemplo, un parche, apósito, venda o yeso adaptado para liberar el péptido a través de la piel de un paciente. Una persona experta en la técnica estaría familiarizada con los materiales y técnicas que se pueden usar para administrar por vía transdérmica un compuesto o sustancia y los dispositivos de administración transdérmica ilustrativo se proporcionan en GB2185187, US3249109, US3598122, US4144317, US4262003 y US4307717. A manera de ejemplo, un péptido para usar de acuerdo con la invención puede combinarse con alguna forma de matriz o sustrato, tal como un portador polimérico no acuoso, para hacerlo adecuado para el uso en un sistema de administración transdérmica. La mezcla de péptido/matriz o sustrato puede fortalecerse adicionalmente mediante el uso de una tela de malla relativamente abierta, no tejida, de punto o tejida, para producir un parche, venda, yeso o similar que pueda unirse temporalmente a una región particular del cuerpo de un paciente. De esta manera, mientras está en contacto con la piel de un paciente, el dispositivo de administración transdérmica libera el compuesto o sustancia directamente al sitio de infección o a través de la piel según se requiera.

Los péptidos para usar de acuerdo con la invención pueden usarse también como auxiliares de esterilización o limpieza para usar, por ejemplo, sobre superficies para reducir y/o eliminar la contaminación por bacterias. Por ejemplo, los péptidos para usar de acuerdo con la presente invención pueden añadirse a o diluirse en un excipiente o solución adecuados antes de usarse como un agente de esterilización o limpieza. Los excipientes ilustrativos se describieron anteriormente. Dichas soluciones de esterilización o limpieza pueden usarse para descontaminar, por ejemplo, mobiliario, pisos, equipos que incluyen por ejemplo equipos especializados de hospital y/o equipos quirúrgicos. En una modalidad adicional, los péptidos para usar de acuerdo con la invención pueden usarse para eliminar y/o reducir la contaminación bacteriana en partes del cuerpo, particularmente por ejemplo, las manos. El péptido puede diluirse como una solución acuosa o no acuosa (disuelto en solvente acuoso, no acuoso u orgánico) y puede aplicarse a una parte del cuerpo, por ejemplo las manos.

Los péptidos para usar de acuerdo con la invención pueden administrarse además al tracto respiratorio. Así, la presente invención proporciona además formulaciones farmacéuticas en aerosol y formas de dosificación para usar en los métodos de la invención. Generalmente, tales formas de dosificación comprenden una cantidad de al menos uno de los agentes de la invención eficaces para tratar o prevenir los síntomas clínicos de una infección, indicación o enfermedad específica. Cualquier atenuación estadísticamente significativa de uno o más síntomas de una infección, indicación o enfermedad que ha sido tratada de conformidad con el método de la presente invención se considera para ser un tratamiento de dicha infección, indicación o enfermedad dentro del alcance de la invención.

Los péptidos para usar de acuerdo con la invención pueden proporcionarse como una terapia de combinación junto con uno o más agentes antimicrobianos conocidos. Típicamente los péptidos para usar de acuerdo con la invención se proporcionan como una monoterapia para el tratamiento de una infección.

45 Uso

Los péptidos de la invención se usan en el tratamiento o prevención de una variedad de infecciones bacterianas.

Así un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un péptido de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o alivio de una infección a la que contribuye o es causada por una bacteria. La bacteria puede ser una bacteria Gram negativa o una Gram positiva.

En un uso de acuerdo con la invención la infección bacteriana puede ser causada por una bacteria seleccionada del grupo que consiste en, pero sin limitarse a, *Abiotropha* spp, *Achromobacter* spp, *Acidaminococcus* spp, *Acinetobacter* spp, *Actinobacillus* spp, *Actinomadura* spp, *Actinomyces* spp, *Aerococcus* spp, *Aeromonas* spp, *Alcaligenes* spp, *Anaerovibrio* spp, *Anaplasma* spp, *Arcanobacterium* spp, *Arthrobacter* spp, *Bacillus* spp, *Bacteroides* spp, *Bartonella* spp, *Bordetella* spp, *Bordetella* spp, *Borrelia* spp, *Brachyspira* spp, *Brucella* spp, *Burkholderia* spp, *Calymmatobacterium* spp, *Campylobacter* spp, *Capnocytophaga* spp, *Cardiobacterium* spp, *Catonella* spp, *Chlamydia* spp, *Chryseobacterium* spp, *Citrobacter* spp, *Clostridium* spp, *Corynebacterium* spp, *Coxiella* spp, *Dermabacter* spp, *Desulfovibrio* spp, *Dialister* spp, *Dolosicoccus* spp, *Dolosigranulum* spp, *Edwardsiella* spp, *Eggerthella* spp, *Ehrlichia* spp, *Eikinella* spp, *Empedobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Enterococcus* spp, *Erysipelothrix* spp, *Escherichia* spp, *Eubacterium* spp, *Facklamiaspp*, *Filifactor*

- spp, *Flavimonas* spp, *Flavobacterium* spp, *Fluoribacterspp*, *Francisella* spp, *Fusobacterium* spp, *Gardnerella* spp, *Gemella* spp, *Globicatella* spp, *Granulicatella* spp, *Haemophilus* spp, *Hafnia* spp, *Helicobacter* spp, *Helococcus* spp, *Ignavigranum* spp, *Inquilinus* spp, *Kingella* spp, *Klebsiella* spp, *Kluyvera* spp, *Kytococcus* spp, *Lactobacillus* spp, *Lactococcus* spp, *Legionella* spp, *Leptospira* spp, *Leptotrichia* spp, *Leuconostoc* spp, *Listeria* spp, *Megasphaera* spp, 5 *Micrococcus* spp, *Micropolyspora* spp, *Mobiluncus* spp, *Moraxella* spp, *Morganella* spp, *Mycobacterium* spp, *Mycoplasma* spp, *Myroides* spp, *Neisseria* spp, *Nocardia* spp, *Orientia* spp, *Pandoraea* spp, *Pasteurella* spp, *Pediococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Photobacterium* spp, *Plesiomonas* spp, *Porphyromonas* spp, *Prevotella* spp, *Propionibacterium* spp, *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Pseudomonas* spp, *Ralstonia* spp, *Rhizobium* spp, *Rhodococcus* spp, *Rickettsia* spp, *Rochalimaea* spp, *Roseomonas* spp, *Rothia* spp, *Salmonella* spp, *Selenomonas* spp, *Serpulina* spp, 10 *Serratia* spp, *Shigella* spp, *Sneathiaspp*, *Staphylococcus* spp, *Stenotrophomonas* spp, *Streptobacillus* spp, *Streptococcus* spp, *Streptomyces* spp, *Streptophomonas* spp, *Thermoactinomyces* spp, *Thermomonospora* spp, *Treponema* spp, *Tropheryma* spp, *Ureaplasma* spp, *Vagococcus* spp, *Veillonella* spp, *Vibrio* spp, *Weisella* spp, *Williamsia* spp, *Yersinia* spp
- 15 En un uso de acuerdo con la invención, la infección bacteriana puede ser causada por, o asociada con, *Staphylococcus* spp, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*. La infección por *Staphylococcus aureus* puede ser una cepa resistente a meticilina o sensible a meticilina de *Staphylococcus aureus*.
- 20 En un uso de acuerdo con la invención, la infección bacteriana puede ser causada por, o asociada con, *Pseudomonas* spp, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*.
- En un uso de acuerdo con la invención, la infección bacteriana puede ser causada por, o asociada con, *Propionibacterium* spp, por ejemplo, *Propionibacterium acnes*.
- 25 En un uso de acuerdo con la invención, la infección bacteriana puede ser causada por, o asociada con, un patógeno bacteriano nosocomial, por ejemplo, *Staphylococcus* spp (por ejemplo, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*) o *Pseudomonas* spp (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*).
- 30 La invención proporciona adicionalmente el uso de un péptido de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o alivio de una enfermedad o afección a la que contribuye o es causada por una infección bacteriana.
- 35 La enfermedad o afección puede ser causada por, o asociada con, una infección bacteriana Gram positiva, por ejemplo, purulencias, forúnculos, celulitis, impétigo, infecciones nosocomiales, bacteriemia, neumonía, osteomielitis, endocarditis, meningitis, abscesos, fibrosis quística, infecciones gastrointestinales, infecciones genitourinarias, septicemia, faringitis, fascitis necrotizante, glomerulonefritis aguda, otitis media, infecciones de las heridas (que incluyen quemaduras), ántrax, encefalitis, difteria, gangrena gaseosa, el botulismo y el tétanos.
- 40 La enfermedad o afección puede ser causada por, o asociada con, una infección bacteriana Gram negativa que incluye gonorrea, meningitis, neumonía, otitis media, osteomielitis, fibrosis quística, infecciones genitourinarias, peritonitis, conjuntivitis, septicemia, enfermedad venérea, bacteriemia, infecciones nosocomiales, disentería, infecciones gastrointestinales, fiebre tifoidea, plaga neumónica, infecciones de las heridas, cólera, infecciones renales, melioidosis, conjuntivitis, pertussis, tularemia, brucelosis, enfermedad de legionario, enfermedad de úlcera péptica, tífus, faringitis.
- 45 Otras enfermedades o afecciones tratables de acuerdo con la invención incluyen pioderma, tuberculosis, lepra, úlceras de Buruli, fiebre recurrente, enfermedad de Lyme, sífilis, infecciones respiratorias, infecciones genitourinarias.
- 50 En un uso de acuerdo con la invención la enfermedad o afección a tratar puede ser una infección bacteriana oportunista por ejemplo una infección bacteriana causada por una bacteria que normalmente no es patógena, o una infección bacteriana causada por un patógeno bacteriano conocido en un sitio del cuerpo que normalmente no está asociado con la infección por este patógeno bacteriano. Por ejemplo, una infección oportunista puede ser causada por *Staphylococcus* spp, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*. En un uso alternativo la enfermedad o afección a tratar puede ser una infección bacteriana oportunista por ejemplo una infección bacteriana causada por, o asociada con, *Pseudomonas* spp, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*.
- 55 Las enfermedades clínicas principales en huéspedes inmunocomprometidos a las que contribuyen o son causadas por infecciones bacterianas incluyen, pero sin limitarse a, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, dermatitis, infecciones de tejidos blandos, bacteriemia, infecciones óseas o de las articulaciones, infecciones gastrointestinales y una variedad de infecciones sistémicas en particular en pacientes con quemaduras severas, cáncer, fibrosis quística o SIDA. El tratamiento de estas enfermedades es un aspecto preferido de la invención.
- 60 En una modalidad la invención proporciona el uso de un péptido de acuerdo con la invención en donde n es un entero

entre 11 y 15 (en particular entre 11 y 13), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, por ejemplo, una infección bacteriana oportunista.

5 Un aspecto adicional de la descripción proporciona un método para el tratamiento, prevención o retardo de la progresión de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Preferentemente el paciente es un mamífero, particularmente humano.

10 La infección bacteriana tratable por un aspecto de la invención puede ser una infección oportunista por ejemplo una infección adquirida en comunidad o una infección nosocomial.

15 En un método preferido del aspecto, el péptido, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, se entiende como una formulación destinada para la administración por inhalación o parenteral.

20 Así en una modalidad la descripción proporciona un método para el tratamiento, prevención o retardo de la progresión de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de aerosol que comprende un péptido de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La descripción proporciona además una formulación de aerosol, que incluye un inhalador que comprende dicha formulación de aerosol, que comprende un péptido de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En una modalidad adicional la descripción proporciona un método para el tratamiento, prevención o retardo de la progresión de una infección bacteriana que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación parenteral que comprende un péptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La descripción proporciona además una formulación parenteral (en particular intravenosa) que comprende un péptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 La Tabla 1, cuyo contenido es abarcado por la descripción, proporciona una lista no exclusiva de las infecciones bacterianas, y las bacterias causantes de estas, que son tratables de acuerdo con la presente descripción.

Tabla 1

Bacteria Gram Positiva:	
Infección	Bacteria
Acné común	<i>Propionibacterium acnes</i>
Úlceras & Forúnculos	<i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis</i>
Celulitis	<i>S aureus, S epidermidis, C perfringens</i>
Impetigo	<i>S aureus, Streptococcus pyogenes</i>
Infecciones Nosocomiales	<i>S aureus, S epidermidis, St pyogenes, Enterococci, Clostridium spp</i>
Bacteriemia	<i>S aureus, S epidermidis, St agalactiae, C perfringens, Enterococci</i>
Neumonía	<i>S aureus, Micrococcus luteus, St agalactiae, St pneumoniae, Clostridium perfringens</i>
Osteomielitis	<i>S aureus, St agalactiae</i>
Endocarditis	<i>S aureus, M luteus, St pyogenes, St agalactiae, St pneumoniae, Enterococci, Abiotropha spp.,</i>
Meningitis	<i>S aureus, M luteus, St pyogenes, St agalactiae, St pneumoniae, Listeria monocytogenes</i>

ES 2 532 008 T3

	Abcesos	<i>S aureus, M luteus</i>
	Fibrosis quística	<i>S aureus</i>
	Infecciones Gastrointestinales	<i>S aureus, Bacillus cereus, Clostridium spp</i>
5	Infecciones Genitourinarias	<i>Staphylococcus saprophyticus, Enterococci</i>
	Septicemia	<i>S aureus, S saprophyticus, St pyogenes, L monocytogenes, C perfringens, Capnocytophagaspp</i>
10	Faringitis	Grupo A estreptococos, <i>Corynebacterium spp</i>
	Fascitis necrotizante	<i>S aureus, St pyogenes</i>
	Glomerulonefritis aguda	<i>St pyogenes</i>
15	Otitis Media	<i>St pneumoniae</i>
	Infecciones de las heridas	<i>S aureus, S epidermidis, Enterococci, Pasteurella multocida, C perfringens</i>
20	Antrax	<i>Bacillus anthracis</i>
	Encefalitis	<i>L monocytogenes</i>
	Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
25	Gangrena gaseosa	<i>Clostridium spp</i>
	Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>
	Tétanos	<i>Clostridium tetani</i>
	Bacterias Gram Negativas:	
30	Infección	Bacteria
	Gonorrea	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
35	Meningitis	<i>N meningitidis, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Stentotrophomonas spp</i>
	Neumonía	<i>Moraxella catarrhalis, H influenzae, Serratia marcesens, Ps aeruginosa, Acinetobacter spp</i>
40	Otitis Media	<i>M catarrhalis, H influenzae</i>
	Osteomielitis	<i>H influenzae, Ps aeruginosa</i>
	Fibrosis quística	<i>Ps aeruginosa, H influenzae, Burkholderia cepacia complex</i>
45	Infecciones Genitourinarias	<i>H influenzae, E coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus spp, Enterobacter aerogenes, Citrobacter spp, Ps aeruginosa, Stentotrophomonas spp</i>
	Peritonitis	<i>H influenzae, Stentotrophomonas spp</i>
	Conjuntivitis	<i>H aegyptus, Stentotrophomonas spp</i>
50	Septicemia	<i>H influenzae, K pneumoniae, Enterobacter cloacae, Stentotrophomonas spp, Acinetobacter spp</i>
	Enfermedad Venérea	<i>Chlamydia trachomatis, H ducreyi</i>
55	Bacteriemia	<i>E coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Serratia spp, Pr mirabilis, Salmonella spp, Citrobacter spp, Morganella morganii, Ps aeruginosa, Stentotrophomonas spp, Campylobacter spp</i>
60	Infecciones Nosocomiales	<i>E coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp, Serratia marcesens, Proteus mirabilis, Salmonella spp, Citrobacter spp, Ps aeruginosa, Stentotrophomonas spp, Acinetobacter spp</i>

	Disentería.	<i>Shigella</i> spp
5	Infecciones Gastrointestinales	<i>Shigella</i> spp, <i>Escherichia</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Yersinia</i> spp, <i>Aeromonas</i> spp, <i>Vibrio</i> spp,
		<i>Campylobacter</i> spp
	Fiebre Tifoidea	<i>Salmonella</i> spp, <i>Aeromonas</i> spp
10	Plaga Neumónica	<i>Y pestis</i>
	Infecciones de las heridas	<i>K pneumoniae</i> , <i>E coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Vibrio</i> spp, <i>Ps aeruginosa</i> , <i>Stentotrophomonas</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp
	Cólera	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Aeromonas</i> spp
15	Infecciones renales	<i>Aeromonas</i> spp
	Melioidosis	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
	Conjuntivitis	<i>Ps aeruginosa</i> , <i>Stentotrophomonas</i> spp
20	Pertussis	<i>Bordatella pertussis</i>
	Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>
	Brucelosis	<i>Brucella</i> spp
25	Enfermedad de los Legionarios	<i>Legionella pneumophila</i>
	Enfermedad de Ulcera Péptica	<i>Helicobacter pylori</i>
30	Tifus	<i>Rickettsia</i> spp
	Faringitis	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Otras Bacterias:	
35	Infección	Bacteria
	Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M bovis</i>
	Lepra	<i>M leprae</i>
40	Úlceras de Buruli	<i>M ulcerans</i>
	Fiebre recurrente	<i>Borrelia</i> spp
	Enfermedad de Lyme	<i>Borrelia</i> spp
	Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>
45	Infecciones Respiratorias	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Infecciones Genitourinarias	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma</i> spp

50

El diagnóstico de enfermedades y afecciones específicas que se pueden tratar de acuerdo con la descripción pueden ser fácilmente determinadas por una persona experta mediante el aislamiento de la bacteria causal de la sangre, tejido, orina etc. seguido por el ensayo del efecto bactericida/bacteriostático del(de los) péptido(s).

55

Los rasgos, enteros, características, compuestos, porciones químicas o grupos descritos en conjunto con un aspecto particular, modalidad o ejemplo de la invención se entiende que son aplicables a cualquier otro aspecto, modalidad o ejemplo descrito en la presente a menos que sea incompatible con éste.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

60

EJEMPLO

Materiales y Métodos

Todos los péptidos se produjeron por síntesis en fase sólida bajo contrato por un proveedor de péptidos, NeoMPS SA (Estrasburgo, Francia), o se compraron a Sigma-Aldrich Chemical Company Ltd. (Poole, Reino Unido).

5 Secuencia de péptidos catiónicos

La secuencia de los péptidos analizados se muestra en la Tabla 2. Ac representa una modificación acetilada en el C-terminal del oligopéptido y NH₂ representa una amidación del N-terminal del oligopéptido.

10

Prueba de susceptibilidad antibacteriana de la dilución del caldo de cultivo

La sensibilidad de las cepas bacterianas pertinentes a los péptidos (se determinó mediante el uso de los estándares aprobados por el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI; antes NCCLS). La susceptibilidad bacteriana se probó mediante el uso de "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Anaerobically; estándares aprobados - Séptima Edición M7-A7"

15

Resultados

La actividad antibacteriana de los péptidos se muestra en la Tabla 2.

20

Tabla 2 Concentraciones Inhibitorias Mínimas de los péptidos contra las bacterias (todos los péptidos son L isómeros, a menos que se indique de cualquier otra forma (D). *: valor en mg/ml).

Identificador	Secuencia de aminoácidos*	Actividad antimicrobiana (mM)				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Str. pyogenes</i>	<i>P. acnes</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
NP301	RVRVR *		>2		>2	
NP302	RRVVR *		>2		>2	
NP303	RRVRR *		>2		>2	
NP304	RRVRVR *		>2		>2	
NP305	RRWRR *		>2		>2	
NP306	RRRVRRR *		>2		2	
NP307	RRRVRRR *		>2		>2	
NP308	RRRWRRR *		>2		>2	
NP309	RRVRRVRR *				1	
NP310	RRRRVRRRR		>2		0.5	
NP311	RRWRRWRR *		>2		2	
NP105	RRRRRRR *	>2	>2			
NP316	RRRRRRRRR		>2		0.0313	
NP349	RRRRRRRRR					0.5
NP317	RRRRRRRRRRR		0.25		< 0.0156	
NP350	RRRRRRRRRRR					0.125
NP318	RRRRRRRRRRRRR		0.125		< 0.0156	
NP351	RRRRRRRRRRRRR					0.125

ES 2 532 008 T3

5	NP319	RRRRRRRRRRRRRRRR		0.125	< 0.0156	
	NP352	RRRRRRRRRRRRRRRR		0.125		0.0625
	NP320	RWRWR *		>2	1	
	NP321	RRWWR *		>2	1	
10	NP322	RRWRR *		>2	2	
	NP323	RRWRWR *		>2	0.5	
	NP324	RRWRR *		1	0.25	
15	NP325	RRRWRRR *		>2	2	
	NP326	RRRWRRR *		>2	0.25	
	NP328	RRWRRWRR *		>2	0.5	
20	NP331	GKKEKPEKKVKK *		>2	>2	
	NP332	KLTKPKQAESKKKKK *		>2	>2	
	NP333	KKKKKEGKKQEKMLD *		>2	>2	
25	NP334	KKKDKVKK *		>2	>2	
	NP335	KVRQGLKKAR *		>2	>2	
	NP336	PKTKAKAKKKGKGD *		>2	>2	
	NP337	RRRRRRRRRRRRRR			0.0025	
30	NP338	Ac-(RRRRRRRRRRRRRR)-NH ₂			0.005	0.0625
	NP339	dRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdR		0.25	0:02	0.0625
35	NP340	Ac-dRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdR-NH ₂		0.25	0.02	0.125
	NP341	dRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdRdR-CONH		0.125		0.0625
	NP342	KKK *			>10	
40	NP343	KKKKK *			>10	
	NP344	KKKKKKK *			>10	
	NP104	KKKKKKKK *	>2	>2	1	
45	NP345	KKKKKKKKK *			2.5	
	NP348	KKKKKKKKKKKKKKKK *		0.25	0.0625	
	NP112	(K)n, n=3-14, sal de HBr * (0.5-2 kDa)			0.1*	
	NP106	(K)n, n=7-34, sal de HBr * (1-5 kDa)			0.125*	
50	NP101	(K)n, n=103-205, sal de HCl * (15-30 kDa)		< 0.*0313	0.1*	0.125*
	NP121	(R)n, n=28-86, sal de HCl * (5-15 kDa)		0.0313*	0.01*	0.0625*
	NP122	(R)n, n=86-402, sal de HCl* (15-70 kDa)			0.01*	
55	NP123	(R)n, n=>402, sal de HCl* (>70 kDa)			0.01*	
	NP131	(H)n, n=32-161, sal de HCl* (5-25 kDa)		>2*	>0.1*	
	NP132	(H)n, n=>32, sal de HCl* (>5kDa)			0.1*	

* los péptidos se enumeran con propósitos ilustrativos solamente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana en donde el péptido consiste de 11 a 15 aminoácidos en donde todos los aminoácidos en la secuencia amino de dicho péptido son arginina, sometida a 0, 1 o 2 sustituciones de la secuencia amino.
- 10 2. El péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la bacteria es seleccionada del grupo que consiste en *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., y *Propionibacterium* spp.
- 15 3. El péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la bacteria es *Staphylococcus* spp.
4. El péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana acuerdo con la reivindicación 2 en donde la bacteria es *Pseudomonas* spp.
5. El péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana acuerdo con la reivindicación 2 en donde la bacteria es *Propionibacterium* spp.
- 20 6. El péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana acuerdo con la reivindicación 1 en donde el péptido comprende 11 a 13 aminoácidos.
- 25 7. El péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde el péptido es para usar en el tratamiento o alivio de una enfermedad o afección a la que contribuye o es causada por una infección bacteriana.
- 30 8. El péptido para usar en el tratamiento de una infección bacteriana de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en purulencias, forúnculos, celulitis, impétigo, infecciones nosocomiales, bacteriemia, neumonía, osteomielitis, endocarditis, meningitis, abscesos, fibrosis quística, infecciones gastrointestinales, infecciones genitourinarias, septicemia, faringitis, fascitis necrotizante, glomerulonefritis aguda, otitis media, heridas, ántrax, encefalitis, difteria, gangrena gaseosa, el botulismo y el tétanos.