(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 666 276**

(51) Int. Cl.:

***A61K 31/7036*** (2006.01)
***A61K 31/7048*** (2006.01)
***A61K 47/26*** (2006.01)
***A61K 9/00*** (2006.01)
***A61P 11/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2007 PCT/EP2007/060855**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2008 WO08043825**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2007 E 07821222 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2083833**

(54) Título: **Composición farmacéutica antiinfecciosa para inhalación**

(30) Prioridad:

**11.10.2006 WO PCT/BE2006/000112**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**03.05.2018**

(73) Titular/es:

**LABORATOIRES SMB SA (100.0%)**
**RUE DE LA PASTORALE 26-28**
**1080 BRUXELLES, BE**

(72) Inventor/es:

**BAUDIER, PHILIPPE;**
**VANDERBIST, FRANCIS y**
**DEBOECK, ARTHUR**

(74) Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 666 276 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

Composición farmacéutica antiinfecciosa para inhalación

### Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones pulmonares provocadas por patógenos bacterianos, fúngicos o víricos que producen biopelícula.

La invención da a conocer combinaciones inhaladas de al menos un agente antibiótico que es un aminoglucósido o una sal del mismo y al menos un agente modificador de biopelícula que es un macrólido o una sal del mismo, para el tratamiento de infecciones pulmonares recurrentes asociadas con una biopelícula.

Se pretende que las composiciones de la presente invención se administren localmente en los pulmones de los pacientes, realizándose dicha administración a los pulmones usando un sistema de inhalador de polvo seco o un nebulizador.

La razón en peso de cada uno de dicho antibiótico y dicho modificador de biopelícula puede ser superior o igual al 10% de dicho inhalador de polvo seco. La razón en peso entre el aminoglucósido y el macrólido en las composiciones de la invención puede estar comprendida entre 0,2 y 5, y la cantidad total de ambos principios activos por composición farmacéutica puede estar comprendida entre 1 y 50 mg para un peso total de polvo seco por composición que está comprendida entre 1 y 100 mg.

### Antecedentes de la invención

La resistencia a antibióticos y las infecciones persistentes que no responden a tratamientos por vía oral o inyectados constituyen un problema principal en las transmisiones bacteriológicas, la resistencia a la erradicación y finalmente la patogenia. Aunque las consecuencias de la resistencia bacteriana y la insensibilidad bacteriana son las mimas, hay dos mecanismos diferentes que explican los dos procesos.

- Resistencia antibiótica/antimicrobiana. En el caso de resistencia antibiótica o antimicrobiana, las biopelículas proporcionan la oportunidad única para que las bacterias residan en estrecha proximidad entre sí durante largos periodos de tiempo. Esta prolongada yuxtaposición de bacterias permite la transferencia de genes entre bacterias, permitiendo que los genes de resistencia se transfieran a cepas de bacterias iguales o diferentes y a células vecinas que no son resistentes. Por consiguiente, una célula virulenta puede transferir sus genes de virulencia a una célula no virulenta, lo que la hace resistente a los antibióticos.

- Insensibilidad antibiótica/antimicrobiana. En el caso de insensibilidad antibiótica o antimicrobiana, hay dos explicaciones posibles, ambas afectan a la biopelícula y ambas pueden funcionar simultáneamente. Aunque puede producirse la transferencia de genes, no es un factor en la insensibilidad.

Las biopelículas son acumulaciones encerradas en la matriz de microorganismos tales como bacterias (con sus bacteriófagos asociados), hongos, protozoos y virus que pueden asociarse con estos elementos. Aunque las biopelículas rara vez se componen de un solo tipo celular, hay circunstancias comunes en las que predomina un tipo celular particular.

Las biopelículas son la estructura primitiva más importante en la naturaleza. En un sentido médico, las biopelículas son importantes porque la mayoría de las infecciones que se producen en animales son infecciones basadas en biopelículas. Las infecciones de bacterias planctónicas, por ejemplo, constituyen sólo una causa minoritaria de enfermedad infecciosa.

En resumen, la formación de biopelícula consiste en células planctónicas que se adsorben sobre una superficie, experimentan transformaciones fenotípicas y forman colonias. Una vez que las células colonizadoras se establecen, secretan exopolisacáridos que sirven como estructura principal para la biopelícula en crecimiento. Aunque el núcleo o la estructura principal de la biopelícula se deriva de las propias células, otros componentes por ejemplo, lípidos, proteínas, etc., a lo largo del tiempo, llegan a formar parte de la biopelícula. Por tanto, una biopelícula es heterogénea en su composición total, homogénea con respecto a su estructura principal y heterogénea con respecto a su profundidad, creando gradientes de difusión para materiales y moléculas que intentan penetrar en la estructura de la biopelícula.

El primero de los mecanismos explicativos de la resistencia ofrecida por la biopelícula es simplemente un fenómeno físico: las estructuras de biopelícula presentan una barrera a la penetración de agentes antibióticos y antimicrobianos y un recubrimiento protector a agentes físicos tales como radiación ultravioleta.

Otro mecanismo de resistencia de la biopelícula se basa en principios bioquímicos o metabólicos. Al igual que las bacterias profundamente arraigadas están protegidas de los agentes químicos y físicos por el efecto “barrera” de la

biopelícula, la biopelícula también actúa como barrera para los nutrientes que son necesarios para la actividad metabólica normal. Además, las bacterias con nutrientes limitados están en un estado reducido de actividad metabólica, lo que las hace menos sensibles a los agentes químicos y físicos debido a que los efectos máximos de estos agentes de destrucción se logran solamente cuando las bacterias están en un estado metabólicamente activo. Además, las biopelículas están asociadas a otros factores de virulencia de patógenos (como bombas de eflujo o secreción de alginato).

En particular, las biopelículas constituyen un problema creciente para el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con infección como fibrosis quística, panbronquiolitis difusa, agravamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, neumonía, etc. Por consiguiente, los tratamientos de esas enfermedades con antibióticos son cada vez más difíciles debido a la resistencia ofrecida por dicha biopelícula.

Las biopelículas están asociadas con diversas bacterias, hongos y virus entre los que *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* provocan las consecuencias más dramáticas en las enfermedades respiratorias citadas anteriormente.

Cualesquiera que sean las explicaciones mecanicistas para o bien la resistencia o bien la insensibilidad, la eliminación o la alteración de la biopelícula es un requisito obligatorio para el tratamiento satisfactorio de la infección.

Los antibióticos aminoglucósidos son agentes antimicrobianos muy activos, pero su uso se ha limitado debido a la elevada frecuencia de acontecimientos adversos graves e irreversibles asociados con su uso. La toxicidad más común e importante es la nefrotoxicidad y la ototoxicidad. Los aminoglucósidos se administran habitualmente mediante inyección intravenosa porque se absorben escasamente por la vía oral. Sin embargo, está disponible una formulación nebulizada de tobramicina (TOBI®) para tratar infecciones pulmonares debido a *P. aeruginosa* en paciente con fibrosis quística.

TOBI® presenta la ventaja de permitir tratar infecciones pulmonares localmente con una exposición sistémica menor que la formulación intravenosa y es, por tanto, responsable de menos efectos secundarios. Sin embargo, debido a las composiciones de fracción respiratoria baja administradas a través de nebulización (del 5 al 8% de la dosis nominal), la dosis nominal que ha de administrarse (300 mg de tobramicina dos veces al día) sigue siendo demasiado alta y puede ser responsable de una frecuencia y/o gravedad significativas de los efectos secundarios.

Aunque los antibióticos aminoglucósidos son muy eficaces contra varias bacterias planctónicas, son mucho menos eficaces, si no ineficaces, contra las mismas bacterias que han formado una biopelícula. Este fenómeno de resistencia de las biopelículas también es cierto para otros antibióticos y representa un problema de salud pública principal. En algunas enfermedades pulmonares específicas como fibrosis quística y panbronquiolitis difusa, es de principal importancia disponer de composiciones que puedan destruir, desorganizar, inhibir la biopelícula y/o que puedan impedir su formación.

Se usan ampliamente formulaciones de dosificación oral de antibióticos macrólidos para tratar, entre otros, infecciones respiratorias como agravamientos agudos de bronquitis crónica, sinusitis, rinofaringitis...

Aunque los antibióticos macrólidos están principalmente disponibles como formas de dosificación oral que contienen varios cientos de miligramos del antibiótico, hasta ahora no ha habido disponible una forma inhalada, porque cantidades de cientos de mg son imposibles de administrar de manera ambulatoria mediante inhalación a través de sistemas como inhaladores de polvo seco o inhaladores dosificadores.

En resumen, las composiciones antibióticas orales e intravenosas usadas para tratar infecciones bacterianas no son eficaces ni seguras contra biopelículas bacterianas responsables de infecciones pulmonares o sobreinfecciones.

Como consecuencia, hay una necesidad urgente de composiciones antibióticas eficaces y seguras, administradas directamente en el pulmón y que puedan tratar infecciones pulmonares debidas a biopelículas. La presente invención da a conocer una composición de polvo seco para inhalación que permite obtener a) una alta cantidad pulmonar de antibiótico aminoglucósido y b) alta dosis de un modificador de biopelícula que se selecciona del grupo de macrólidos y derivados, que es eficaz contra dicha biopelícula cuando se administra directamente en los pulmones.

**Estado de la técnica**

Varios inventores ya han descrito intentos de actuar sobre biopelículas bacterianas.

El documento JP 726 7868 se refiere a un agente de eliminación de biopelícula que contiene un antibiótico macrólido a una baja concentración, que puede eliminar la biopelícula formada por patógenos periodontales, haciendo que un fármaco penetre de manera eficaz y actúe sobre una parte afectada y también suprimiendo la formación de la biopelícula y útil para el cuidado personal. Este es un agente de eliminación de patógenos periodontales de biopelícula que contiene un antibiótico macrólido que tiene un anillo de 14 miembros, que pertenece preferiblemente

a una eritromicina, un claritromicina, una triacetiloleandomicina o una roxitromicina. Para la administración, el antibiótico puede estar contenido en, por ejemplo, una pomada o película de liberación lenta o en un disolvente tal como una preparación de enjuague bucal. La dosis del antibiótico macrólido es preferiblemente de 0,5-10 mg/día, de manera especialmente preferible de 1-5 mg/día.

El documento WO 200 602 9893 proporciona el uso de un compuesto seleccionado del grupo que comprende una antraquinona y una naftoquinona, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, metabolitos, ésteres o sales de los mismos, o mezclas de los mismos, y/o de al menos un extracto vegetal o fracción activa del mismo que comprende dicho compuesto para impedir y/o inhibir la formación de biopelícula. La presente invención se refiere además a composiciones para impedir y/o inhibir la formación de una biopelícula, a productos de salud bucal y a un método para impedir y/o inhibir la formación de biopelícula.

El documento US 2005/0049181 A1 describe una composición antimicrobiana sinérgica para inhibir la formación de biopelícula que incluye una glucoproteína secuestrante de hierro, un polipéptido catiónico y un agente quelante, o una glucoproteína secuestrante de hierro y un agente quelante, o una glucoproteína secuestrante de hierro y un polipéptido catiónico. Adicionalmente, también pueden combinarse ventajosamente tensioactivos y compuestos de amonio cuaternario con glucoproteínas secuestrantes de hierro en una composición antimicrobiana. También se dan a conocer métodos de uso de una composición sinérgica para inhibir la formación de biopelícula del dispositivo médico.

El documento US 5.718.899 se refiere a composiciones que contienen una alta concentración del repertorio completo de inmunoglobulinas, incluyendo IgA, IgM e IgG, que se usan para combatir infecciones de microorganismos y virus en una herida, sitio quirúrgico o de quemadura, o tejido normal en el momento de riesgo de infección. Las composiciones pueden contener títulos de anticuerpos elevados para varios patógenos específicos incluyendo *S. aureus*, CNS, enterococos, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Enterobacter* spp., etc. Las composiciones se aplican directamente a una herida o sitio de quemadura como una pomada, crema, fluido, pulverizador, o similar, antes de la unión vírica o bacteriana o la formación de biopelícula de modo que se inhibe la adhesión de los patógenos y los patógenos más próximos a la herida o sitio de quemadura se preopsonizarán para la destrucción fagocítica antes de la liberación de toxinas. Las inmunoglobulinas en la composición pueden inmovilizarse sobre un material biocompatible tal como colágeno, fibrina, hialuronano, polímeros biodegradables y fragmentos de los mismos, que se colocarán *in situ* en la herida, sitio quirúrgico o de quemadura. Además, las inmunoglobulinas en la composición pueden recubrirse sobre la superficie en contacto con el cuerpo de un dispositivo implantable tal como un catéter, lente de contacto o articulación total. Estas composiciones de la invención tienen aplicación particular en la prevención de infecciones.

El documento US 2004/0109852 A1 se refiere a métodos para prevenir o eliminar una biopelícula sobre una superficie, que comprende poner en contacto la superficie con una cantidad eficaz de una composición que comprende una o más acilasas y un portador para degradar una lactosa producida por uno o más microorganismos, en los que la degradación de la lactosa impide o elimina la biopelícula.

El documento US 6.830.745 B1 describe una composición de dos componentes que comprende un complejo enzimático de anclaje para degradar estructuras de biopelícula y un segundo componente enzimático de anclaje que tiene capacidad para actuar directamente sobre las bacterias para realizar un efecto bactericida.

El documento US 2002/0022005 A1 se refiere a una composición para degradar una estructura de biopelícula asociada con fibrosis quística y los desechos asociados con la misma que comprende una enzima seleccionada por su capacidad para desmantelar la estructura de biopelícula, y una molécula de anclaje acoplada a una enzima para formar un complejo de enzima-anclaje. La molécula de anclaje se selecciona por su capacidad para unirse a una superficie sobre o próxima a la estructura de biopelícula. La unión a la superficie permite un tiempo de retención prolongado del complejo de enzima-anclaje donde están presentes la estructura de biopelícula y los desechos asociados.

El documento WO 02/03998 describe una formulación que contiene entre 50 y 750 mg de macrólido para su administración mediante aerosolización para tratar una infección en la que la bacteria es sensible a dicho macrólido. Esta solicitud de patente también describe métodos para el tratamiento de infecciones pulmonares mediante una formulación (disolución líquida, suspensión o polvo seco) administrada como un aerosol que tiene un diámetro aerodinámico medio de masa predominantemente inferior a de 1 a 5 μm.

El documento WO2004/075874 se refiere a un método de tratamiento y prevención de infecciones de las vías aéreas agudas o crónicas por *Pseudomonas aeruginosa* a través de la administración al espacio endobronquial pulmonar, incluyendo alvéolos, a través de la administración de una formulación que puede inhalarse y que consiste en la inhalación de un antibiótico macrólido solo o en combinación con otro antibiótico.

El documento WO 2006/002178 da a conocer una composición de aerosol de polvo seco que comprende un antibiótico de aminoglucósido, opcionalmente en combinación con un agente adicional para tratar infecciones endobronquiales. Esta referencia no da ninguna pista hacia una sinergia entre el antibiótico aminoglucósido y uno de

los demás agentes antiinfecciosos adicionales. No está presente ningún hidrato de carbono ni macrólido en la formulación de esta referencia.

Saiman *et al.*, en Antimicrobial agents and chemotherapy, vol. 46, n.º 4, 2002, págs. 1105-1107, dan a conocer que combinaciones específicas de agentes macrólidos y otros agentes que interfieren con la síntesis de proteínas muestran actividades sinérgicas y aditivas moderadas *in vitro*. Sin embargo, todavía ha de realizarse un trabajo significativo antes de que estos hallazgos preliminares *in vitro* puedan convertirse en una composición farmacéutica útil y práctica.

Sigue existiendo el problema de resistencia de la biopelícula bacteriana a los agentes antiinfecciosos clásicos en enfermedades infecciosas respiratorias. Todavía existe la necesidad de disponer de un sistema seguro y eficaz para destruir, desorganizar o impedir la formación de tales biopelículas en tales enfermedades y/o para restablecer la actividad de fármacos antibióticos/antiinfecciosos. Además, no es sólo deseable degradar las biopelículas dentro de un sistema biológico, sino que también es necesario destruir las células bacterianas que se liberan a medida que la biopelícula experimenta degradación.

**Objeto de la invención**

La presente invención se define en las reivindicaciones independientes adjuntas 1 y 15. Se definen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

- Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación a los pulmones que contiene una combinación de al menos un principio activo que es un agente antimicrobiano que consiste en un derivado de aminoglucósido, un principio activo que es un modificador de biopelícula que es un derivado de macrólido, y un portador, en la que dicho portador es un hidrato de carbono o una mezcla de al menos dos hidratos de carbono, seleccionados preferiblemente de un grupo que consiste en lactosa anhidra, lactosa monohidratada, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, un derivado de ciclodextrina o una mezcla de los mismos, en la que la razón (peso/peso) de aminoglucósido/macrólido está comprendida entre 0,2 y 5, preferiblemente entre 0,3 y 3, más preferiblemente entre 0,8 y 2.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación, activa contra la biopelícula, que consiste en la combinación de un aminoglucósido y un macrólido, en la que la concentración (peso/peso) de cada principio activo es alta, es decir, superior al 10% de dicha composición de polvo seco, preferiblemente superior al 15%, más preferiblemente superior al 20% de dicha composición.

- Otro objeto de la invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación en la que la cantidad total de fármacos activos (antibiótico + modificador de biopelícula) está comprendida entre 1 y 50 mg.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para administración directa a los pulmones que contiene un agente antimicrobiano y un modificador de biopelícula donde el agente antimicrobiano es un derivado de aminoglucósido elegido de tobramicina, kanamicina, estreptomicina, gentamicina, amikacina, apramicina, arbekacina, bekanamicina, astromicina, dihidroestreptomicina, framicetina, neomicina, netilmicina, isepamicina, micronomicina, sisomicina o sus sales y derivados.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación que contiene un derivado de aminoglucósido antimicrobiano y un modificador de biopelícula seleccionado del grupo de macrólidos tales como eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, eritromicina, telitromicina, diritromicina, fluritromicina, josamicina, kitasamicina, midecamicina, dalfopristina, oleandomicina, pristinamicina, rokitamicina, espiramicina, tilmicosina, troleandomicina, tilosina, virginiamicina, o sus sales y derivados.

- Otro objeto de la presente invención es administrar la composición de polvo seco de la presente invención como aerosol o polvo seco, usando un sistema generador que es un inhalador de dosis única o de dosis múltiples; los inhaladores de polvo seco a menudo se denominan DPI.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación que contiene un agente antiinfeccioso y un modificador de biopelícula, que contiene además excipientes farmacéuticos aceptables seleccionados del grupo que consiste en hidratos de carbono o derivados, derivados de lípidos, u otros portadores pero que también contiene secuestrantes (agentes quelantes), antioxidantes, estabilizadores, agentes de tamponamiento, tensioactivos.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación que contiene un agente antiinfeccioso y un modificador de biopelícula en la que el portador es un hidrato de carbono seleccionado del grupo de sacarosa, lactosa monohidratada, lactosa anhidra, dextrosa o una combinación de las mismas.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación que contiene un agente antiinfeccioso y un modificador de biopelícula en la que los excipientes usados son derivados de lípidos tales como colesterol, derivados de fosfolípidos, derivados de ácidos grasos o mezclas de los mismos.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación que contiene un agente antiinfeccioso y un modificador de biopelícula y un agente quelante tal como ácido edético, ácido cítrico, ácido málico, o una sal de los mismos.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para inhalación que contiene un agente antiinfeccioso y un modificador de biopelícula y un agente antioxidante tal como derivados de cisteína, ácido ascórbico o derivados, derivados de tocoferol, galato de propilo, derivados de parabenos, etc.

- También es un objeto de la invención proporcionar una composición de polvo seco para inhalación eficaz contra una biopelícula bacteriana que consiste en una combinación de un agente antiinfeccioso que es un aminoglucósido y un modificador de biopelícula que es un macrólido, que comprende además otros agentes terapéuticamente activos tales como agentes mucolíticos, antiinflamatorios y broncodilatadores.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco para administración directa a los pulmones que comprende una combinación de agente antimicrobiano que es un derivado de aminoglucósido y un modificador de biopelícula que es un macrólido, que permite disminuir los efectos secundarios y/o la interacción farmacológica, y/o que permite aumentar el cumplimiento y/o la eficacia.

- Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para fabricar la composición de polvo seco de la presente invención, en el que el procedimiento comprende una combinación en seco de los principios activos micronizados con el portador no micronizado.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 ilustra el efecto de tobramicina (4 μg/ml), claritromicina (100, 200 y 500 μg/ml) y combinaciones de tobramicina/claritromicina (4/100 μg/ml, 4/200 μg/ml y 4/500 μg/ml) sobre una biopelícula de 12 días de *Pseudomonas aeruginosa*.

**Descripción detallada de la invención**

En la presente patente, “modificador de biopelícula” se define como una sustancia que puede destruir, desestructurar y desorganizar la biopelícula y/o impedir o ralentizar su formación.

Para el fin de la presente invención, los términos “antimicrobiano”, “antiinfeccioso”, “antibacteriano” y “antibiótico” son sinónimos y se refieren a sustancias que tienen un efecto bacteriostático y/o bactericida contra un microorganismo patógeno dado (bacterias, hongos, virus).

La presente invención da a conocer el aumento de eficacia de agentes antimicrobianos en infecciones respiratorias asociadas con biopelícula mediante la combinación sinérgica de al menos dos agentes activos que consisten en un modificador de biopelícula y un antibiótico, administrados mediante inhalación.

Básicamente, un antibiótico, el aminoglucósido, al menos, debe ser activo contra las bacterias contenidas en la biopelícula, aunque el macrólido actuará sobre la biopelícula, por ejemplo, desorganizándola, desestructurándola, inhibiendo la producción de alginato, etc... La presente invención es útil para evitar la formación de biopelícula en pacientes pero también para tratar pacientes con una biopelícula formada.

La presente invención consiste más precisamente en una composición de polvo seco para inhalación que comprende, como principios activos, al menos un antibiótico del grupo de aminoglucósidos, un antibiótico del grupo de macrólidos, el antibiótico de la familia de macrólidos que es activo contra biopelículas (= modificador de biopelícula), y un portador, que es un hidrato de carbono o una mezcla de dos o más hidratos de carbono.

Los antibióticos del grupo de aminoglucósidos comprenden, pero no se limitan a: tobramicina, kanamicina, estreptomicina, gentamicina, amikacina, apramicina, arbekacina, bekanamicina, astromicina, dihidroestreptomicina, framicetina, neomicina, netilmicina, isepamicina, micronomicina, sisomicina o sus sales y derivados. (Véase Martindale, 33ª edición, página 111).

Los macrólidos del grupo de macrólidos comprenden, pero no se limitan a: claritromicina, azitromicina, roxitromicina, eritromicina, telitromicina, diritromicina, fluritromicina, josamicina, kitasamicina, midecamicina, dalfopristina, oleandomicina, midecamicina, pristinamicina, rokitamicina, espiramicina, tilmicosina, troleandomicina, tilosina, virginiamicina, o sus sales y derivados. (Véase Martindale, 33ª edición, página 112).

Hay ventajas significativas de administrar la presente composición de polvo seco de un aminoglucósido y un macrólido directamente a los pulmones en lugar de su vía de administración habitual, es decir, lo más a menudo por vía intravenosa para el aminoglucósido y por vía oral para el macrólido. En primer lugar, la disminución muy significativa de la exposición sistémica conduce a la disminución de efectos adversos potencialmente muy graves del aminoglucósido (nefrotoxicidad y ototoxicidad) y los efectos adversos leves de los macrólidos. En segundo lugar, la inhalación evita interacciones farmacológicas que pueden producirse para algunos macrólidos que se metabolizan a través del citocromo P450 3A4 (como la claritromicina). Esas interacciones pueden, de nuevo, dar como resultado efectos adversos importantes. En tercer lugar, también se evita la interacción con los alimentos cuando la composición se inhala en vez de tragarse. Y por último pero no menos importante, la vía inhalada produce concentraciones locales muy altas de los fármacos donde son necesarios.

La cantidad de cada antibiótico y su razón respectiva pueden varias, dependiendo de la naturaleza de la bacteria que va a erradicarse, del tipo de biopelícula y del tipo de infección que va a tratarse. La cantidad de aminoglucósido será, en cada caso, tal como para proporcionar, localmente, concentraciones en aminoglucósidos superiores a su CIM (concentración inhibidora mínima) contra la bacteria planctónica considerada. Sin embargo, la razón preferida (p/p) de aminoglucósido/macrólido en la presente invención es de 0,2 a 5, preferiblemente de 0,5 a 3, más preferiblemente de 0,8 a 2.

La cantidad de agente macrólido inhalado será lo suficientemente alta como para afectar, en algún modo, a la biopelícula. Debe indicarse que como el efecto de los derivados de macrólidos sobre la biopelícula está mediado a través de un mecanismo no antibacteriano, por tanto, las cantidades requeridas para destruir la biopelícula mediante inhalación pueden ser significativamente menores que la necesaria para la actividad antiinfecciosa por vía oral. También de manera importante, el derivado de macrólido no necesita poseer una actividad antiinfecciosa contra el microorganismo seleccionado como diana para actuar sobre la biopelícula. Sin embargo, otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de polvo seco que contiene altas concentraciones (o cantidades) de cada uno del derivado de aminoglucósido y del derivado de macrólido, es decir, al menos más del 10%, preferiblemente más del 15%, y más preferiblemente más del 20% de la composición de polvo seco. En efecto, es particularmente interesante lograr altas dosis en los pulmones de los agentes terapéuticos con las mínimas cantidades de inhalaciones porque hace que la administración sea más fácil y de manera más importante, aumentan el cumplimiento del paciente. También disminuye la dosis nominal de cada principio activo y, por tanto, los efectos adversos asociados con estos principios activos. En la presente invención, el inhalador de polvo seco también proporciona una alta dosis de partículas finas (FPD) y función de partículas finas (FPF) cuando se somete a prueba *in vitro* en un impactador de líquido de múltiples etapas (MLI, Farm. Eur., 5ª edición, capítulo 2.9.18). La FPD y la FPF son los parámetros que predicen la deposición en los pulmones *in vivo*. En resumen, la FPF (%) se define como la fracción (expresada en porcentaje) de la dosis nominal que presenta un diámetro inferior a 5 μm (diámetro máximo de partículas que pueden alcanzar los pulmones) y la dosis de partículas finas (FPD) es la cantidad (en mg) por composición de dosis unitaria inhalada que presenta un diámetro inferior a 5 μm.

Una deposición alta en los pulmones de cada principio activo de la composición de polvo seco de la presente invención logrará altas concentraciones locales del antibiótico (generalmente de 5 a 20 veces por encima de la concentración inhibidora mínima o CIM) con el fin de destruir los patógenos y altas concentraciones locales del agente modificador de biopelícula con el fin de destruir o desestructurar rápidamente la biopelícula.

La composición de DPI de la presente invención proporciona una FPF de al menos el 15% de cada principio activo en comparación con la dosis nominal, preferiblemente superior al 20%, más preferiblemente superior al 35%.

La razón preferida (p/p) entre los principios activos (aminoglucósido + macrólidos) y los componentes inactivos en la composición de polvo seco de la invención, está comprendida desde 0,2 hasta 90, preferiblemente desde 0,3 hasta 5, más preferiblemente de 0,4 a 2.

En una realización preferida de la presente invención, están presentes ambos agentes antimicrobianos en forma de un polvo seco para agentes de inhalación y se administran en una combinación fija mediante inhalación. Dichas composiciones de polvo seco pueden formularse como una composición de dosis única, es decir, una composición que va a cargarse individualmente en cápsulas o blísteres, o como una composición de dosis múltiples, es decir, una composición con la que se carga un dispositivo equipado con un depósito que contiene varias dosis y un sistema dosificador.

La composición de polvo seco de la presente invención contiene preferiblemente el derivado de aminoglucósido en forma micronizada y el derivado de macrólido en forma micronizada. Para el fin de la presente invención, “micronizado” significa un tamaño medio de partícula inferior a 20 μm, preferiblemente inferior a 10 μm y más preferiblemente inferior a 5 μm cuando se mide, por ejemplo, mediante difracción láser. La composición de polvo seco de la presente invención puede contener más de un antibiótico y más de un modificador de biopelícula.

La composición de polvo seco puede contener además otros excipientes como agentes de tamponamiento, tensioactivos, lubricantes, agentes quelantes o antioxidantes, aminoácidos. Cuando se usa hidrato de carbono como componente inactivo principal, tiene un papel de portador. Entonces, el procedimiento preferido para fabricar la

composición de la invención es una combinación en seco de los principios activos micronizados con el portador no micronizado. En caso de usar un portador no micronizado, dicho portador tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula comprendido entre 50 y 250 μm, preferiblemente entre 80 y 200 μm, más preferiblemente entre 100 y 160 μm. El portado principal preferido es lactosa anhidra o lactosa monohidratada pero puede usarse otro monodisacárido tal como dextrosa, xilitol, manitol, sacarosa etc. También pueden usarse mezclas de dos o más portadores así como mezclas de un portador con otros tipos de excipientes (lubricantes, tensioactivos, antioxidantes, etc.).

La composición de polvo seco de la invención puede contener, además del portador principal no micronizado descrito anteriormente en el presente documento, un segundo portador que puede estar micronizado o no micronizado. Cuando se microniza este segundo portador, el tamaño medio de partícula preferido medido mediante difracción láser es inferior a 20 μm, preferiblemente inferior a 10 μm. El segundo portador puede ser la misma entidad química que el portador principal o una diferente.

La composición de polvo seco obtenida mediante combinación en seco puede comprender además excipientes a fin de mejorar la estabilidad de la composición, la fluidez del polvo o la deposición en los pulmones de ambos principios activos.

Otra composición de la invención puede contener además del aminoglucósido micronizado y el macrólido micronizado, un derivado de lípidos o una mezcla de diferentes derivados de lípidos como excipientes. En este caso, el procedimiento preferido consiste en el secado por pulverización de los principios activos junto con el lípido. El procedimiento de secado por pulverización también requiere el uso de un líquido en el que los principios activos y excipientes se solubilizan o están en suspensión. La disolución o suspensión se homogeniza y luego se seca por pulverización para obtener partículas en el intervalo medio de partícula requerido, es decir <10 μm, preferiblemente inferior a 5 μm. Este procedimiento de secado por pulverización se conoce bien en la industria farmacéutica y puede encontrarse un procedimiento específico para obtener una composición de polvo seco, por ejemplo, en el documento EP 1 674 085 A1.

Los excipientes de lípidos preferidos son o bien fosfolípidos incluyendo fosfolípidos aniónicos, fosfolípidos catiónicos, fosfolípidos zwitteriónicos y fosfolípidos neutros tales como, por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fospatidilserina, o bien distintos de fosfolípidos tales como ésteres de glicerol (como monoestearato de glicerol, behenato de glicerol), alcoholes grasos (preferiblemente con C16 o más), ácidos grasos (preferiblemente con C16 o más), éteres de alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, aceites hidrogenados, derivados polioxietilenados y esteroles como colesterol y sus derivados. También pueden usarse mezclas de dos o más derivados de lípidos. Preferiblemente, puede usarse una combinación de un fosfolípido con colesterol o un derivado de colesterol en composiciones de la presente invención.

Los excipientes de lípidos también pueden combinarse con otros excipientes lipídicos o no lipídicos como un hidrato de carbono, tensioactivo, lubricante, antioxidante, agente quelante.

La composición de polvo seco de la presente invención puede contener adicionalmente uno o más agentes quelantes. El agente quelante útil para la presente invención puede incluir ácido edético (EDTA) o una sal del mismo, pero puede usarse otro agente quelante tal como ácido cítrico, ácido málico o sus sales. El agente quelante estará presente preferiblemente a una concentración (p/p) que oscila entre el 0,01% y el 5% de la composición de polvo seco final. También pueden usarse combinaciones de más de un agente quelante.

La composición de polvo seco de la presente invención puede contener adicionalmente uno o más agentes antioxidantes. Los ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen derivados de cisteína como acetilcisteína y sus sales, glutatión, derivados de carbocisteína o ácido ascórbico, derivados de tocoferol, galato de propilo, BHA, BHT.

Debe indicarse que la presencia de o bien un agente quelante o bien un agente antioxidante, o ambos, puede además aumentar el efecto beneficioso sobre la biopelícula y puede, en consecuencia, dar como resultado una mejor eficacia que la contribución de aminoglucósido y macrólido sin estos agentes.

En una segunda realización preferida, la composición puede estar en forma de un líquido, que comprende un portador y ambos antibióticos (macrólido y aminoglucósido) en suspensión y/o disolución en la misma. Puede formularse disoluciones de nebulizador de manera similar a disoluciones de macrólidos inyectables bien conocidas en la técnica. El portador líquido es ventajosamente agua, o cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, dimetilsulfóxido, glicerol, propilenglicol, y mezclas de los mismos. Los antibióticos en las composiciones líquidas de la presente invención estarán presentes en los mismos intervalos de cantidad que los definidos anteriormente para las composiciones de polvo seco.

Ejemplo 1

Demostración *in vitro* de la actividad de tobramicina micronizada + claritromicina micronizada en una biopelícula de *Pseudomonas aeruginosa*

Se formaron biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*, cepa PY $O_1$, según los métodos descritos por Ceri *et al*, The calgary biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacteria biofilms, Journal of clinical microbiology, págs. 1771-1776, 1999 y Abdi-Ali *et al*, bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing Pseudomonas aeruginosa, International Journal of Antimicrobial Agents 27, 196-200, 2006.

PY $O_1$: es una cepa mucoide clínica de fibrosis quística de *Pseudomonas aeruginosa* recibida del Hospital Erasme, Bruselas.

Se realiza la determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM) según la norma de NCCLS (NCCLS, Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for bacteria that grow aerobically; normas aprobadas, sexta edición, M7-A6, vol. 23, n.º 2, enero de 2003.

En el presente experimento, se determinó en primer lugar la CIM de tobramicina, claritromicina y la combinación de ambos antibióticos en bacterias planctónicas (= probacterias, es decir, bacterias libres no incluidas en una biopelícula) para demostrar que no hay ningún efecto aditivo directo del principio activo. La CIM de tobramicina para *Pseudomonas aeruginosa* es de 3,9 µg/ml. La CIM de claritromicina para *Pseudomonas aeruginosa* no pudo determinarse puesto que los resultados mostraron que la bacteria no es sensible a este antibiótico. La CIM de la combinación de tobramicina y claritromicina se encontró que era de alrededor de 3,9 µg/ml. Estos resultados, similares al valor de CIM encontrado para tobramicina sola, demuestran que no hay un efecto antibiótico adicional de claritromicina en *Pseudomonas aeruginosa* planctónica.

En un primer intento por medir la actividad antibiótica (CIM) de tobramicina en *Pseudomonas aeruginosa* cuando se incorpora en una biopelícula, se preparó un cultivo de *Pseudomonas aeruginosa* planctónica para producir una biopelícula durante un periodo de 24 horas. Tras la finalización de las 24 horas, se midió la CIM de tobramicina usando estos cultivos. De manera sorprendente, se encontró que la concentración inhibidora mínima (CIM) de tobramicina en una biopelícula de 24 horas de *Pseudomonas aeruginosa* era similar a la actividad de tobramicina de bacterias planctónicas. En otras palabras, la tobramicina todavía es activa sobre una biopelícula de este tipo, y no hay necesidad de añadir un agente que destruye/desestructura la biopelícula.

En un segundo experimento usando el mismo modo de actuar que antes, se midió la CIM de tobramicina en una biopelícula de *Pseudomonas aeruginosa* de 12 días. Esta situación es mucho más próxima a la situación observada *in vivo* en enfermedades respiratorias crónicas como fibrosis quística. En este caso, la tobramicina ya no era activa contra dicha *Pseudomonas aeruginosa.*

Por tanto, existe una diferencia significativa entre una biopelícula de 1 día frente a una de 12 días: parece que una biopelícula es una entidad viva que evoluciona desde una fase nativa hasta una madura. Además, estos experimentos alertarán a los investigadores de que los resultados de la actividad antibiótica obtenidos a partir de especies que forman una biopelícula no pueden tenerse en cuenta a menos que la biopelícula haya tenido suficiente tiempo para formarse adecuadamente, y los resultados encontrados en la bibliografía han de considerarse con precaución.

Efectos de tobramicina, claritromicina y combinaciones de las mismas en una biopelícula de 12 días de *Pseudomonas aeruginosa*

Después de haber mostrado que el número de *Pseudomonas aeruginosa* dentro de las biopelículas era estable tras 12 días, se añadieron los productos indicados en la tabla 1 a los medios durante una duración de 24 horas. Después de eso, se aclaró la biopelícula tres veces con un tampón fosfato 0,01 M ajustado a pH 7,5 con el fin de eliminar todas las células no unidas a la biopelícula. Entonces se colocó la microplaca en un baño ultrasónico a 35ºC durante 5 minutos para permitir que las bacterias presentes en la biopelícula se separen de tal biopelícula. Luego se realizó un recuento bacteriano (número de unidades formadoras de colonias UFC/ml). Cada experimento se realizó dos veces y el recuento de UFC también se repitió dos veces/experimento.

Los resultados se muestran en la tabla 1 y la figura 1. Se concluyó que ni tobramicina 4 µg/ml ni claritromicina a 100, 200 y 500 µg/ml sola pueden disminuir el número de UFC/ml de la biopelícula de 12 días frente al control positivo.

Tabla 1: Efecto de tobramicina (4 µg/ml), claritromicina (100, 200 y 500 µg/ml) y combinaciones de tobramicina/claritromicina (4/100 µg/ml, 4/200 µg/ml y 4/500 µg/ml) en una biopelícula de 12 días de *Pseudomonas aeruginosa.*

| | PC | T 4 (µg/ml) | C 100 (µg/ml) | C 200 (µg/ml) | C 500 (µg/ml) | T/C 4/100 (µg/ml) | T/C 4/200 (µg/ml) | T/C 4/500 (µg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CIM | 16 | 25 | 14 | 10 | 7 | 3 | 1 | 5 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (UFCx$10^7$) (Se desea un valor bajo de CIM.) | | | | | | | | |
| PC: control positivo (medio de Mueller-Hinton también denominado CAMHB)<br>T : tobramicina<br>C : claritromicina<br>T/C: combinación de tobramicina/claritromicina | | | | | | | | |

Por el contrario, todas las combinaciones de tobramicina/claritromicina pudieron disminuir el número de UFC/ml originado de la biopelícula de *Pseudomonas aeruginosa* observándose un efecto máximo para la combinación tobramicina 4 µg/ml + CLARITROMICINA 200 µg/ml que muestra un número de UFC/ml de aproximadamente $10^7$ mientras que la tobramicina sola a 4 µg/ml muestra un número de UFC/ml de alrededor de $2{,}5\times10^8$. Esto significa una disminución de más de 25 veces del número de UFC/ml para la combinación frente al producto de referencia tobramicina.

Puede observarse que se determinan resultados potenciados cuando se combina al menos claritromicina 100 µg/ml con tobramicina, preferiblemente al menos 200 µg/ml. La eficacia de la mezcla disminuye algo para la concentración en claritromicina superior a 500 µg/ml.

Ejemplo 2

Se formuló una composición de polvo seco para inhalación de tobramicina y claritromicina usando tobramicina micronizada proporcionada por Teva Plantex (Israel). Teva Plantex (Israel) proporcionó la claritromicina en forma no micronizada. Entonces se micronizó la claritromicina usando el micronizador MC-one® (JetpHarma, Suiza), para obtener un producto con un tamaño de partícula adecuado para alcanzar el aparato respiratorio (es decir, el 80% de partículas inferior a 10 µm, y el 90% de partículas inferior a 5 µm cuando se mide mediante difracción láser). Los parámetros de micronización fueron una presión de 10 bares en el tubo de Venturi, una presión de 8 bares en el anillo y una velocidad de alimentación de 5 g/minuto. El tamaño medio de partícula de la claritromicina micronizada obtenida (medido mediante difracción láser) fue de 1,6 µm.

Fabricación de la composición de DPI:

Se colocaron 400 g de lactosa anhidra (100-160 µm) en un mezclador planetario junto con 50 g de lactosa monohidratada micronizada. Se combinaron las dos lactosas a 40 rpm durante 10 minutos. Se añadieron 200 g de tobramicina micronizada y 100 g de claritromicina micronizada a la mezcla de lactosas usando la “técnica de tipo sándwich”, es decir, alternando las capas de lactosas y la capa de principios activos para obtener una mezcla final lo más homogénea posible. Se combinó la mezcla durante 10 minutos a una velocidad de 40 rpm.

Se tomaron muestras de esta combinación de polvo para garantizar que ambos principios activos se combinaron de manera homogénea. Entonces se cargaron 50 mg de la mezcla de polvo en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) número 3. Estas cápsulas están listas para su uso con un inhalador de polvo seco tal como el inhalador monodosis MIAT, o cualquier otro dispositivo de inhalación a base de cápsulas adecuado.

Ejemplo 3

Se añadió ácido edético en una cantidad del 0,5% (peso/peso) a la combinación del ejemplo 2. Después de eso se cargó el polvo en un inhalador de dosis múltiples Miat.

Ejemplo 4

Se introdujeron 400 g de lactosa anhidra (100-160 µm) en un mezclador planetario y se añadieron 150 g de tobramicina micronizada, 150 g de claritromicina micronizada y 20 g de N-acetilcisteinato-lisina (como antioxidante) usando la “técnica de tipo sándwich”, es decir, alternando la capa de lactosa y la capa de principios activos para obtener una combinación final lo más homogénea posible. Se mezcló la combinación durante 10 minutos a una velocidad de 40 rpm. Entonces se cargó la combinación en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 (40 mg de polvo/cápsula).

Ejemplo 5

Se mezclaron 400 g de lactosa anhidra (100-160 µm) en un mezclador planetario (40 rpm durante 10 minutos) con 200 g de tobramicina micronizada y 200 g de claritromicina micronizada. Se cargaron 40 mg de la combinación obtenida en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño 3. Estas cápsulas producidas contenían cada una 10 mg de tobramicina micronizada y 10 mg de claritromicina micronizada que pueden usarse para inhalación

Deposición en los pulmones *in vitro*

Se ha realizado la determinación de la fracción de partículas finas (FPF), es decir, la fracción (expresada en porcentaje) de la dosis nominal que presenta un diámetro inferior a 5 µm (diámetro máximo para alcanzar los pulmones) y la dosis de partículas finas (FPD), es decir, la cantidad (en mg) por cápsula que presenta un diámetro inferior a 5 µm, en las cápsulas usando el dispositivo Axahaler como inhalador de polvo. Se realizó la prueba de deposición en los pulmones *in vitro* usando los equipos y las condiciones tal como se describe en la Farmacopea Europea (5ª edición, capítulo 2.9.18 - aparato C). Este equipo consiste en un impactador de líquido de múltiples etapas (MLI) y se hizo funcionar con un flujo de aire de 100 l/min durante un periodo de tiempo de 2,4 segundos para simular las capacidades de inhalación de los pacientes. Se realizó la cuantificación de la deposición de cada fármaco en cada fase del MLI mediante HPLC equipada con un detector Corona. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: FPF (%) y FPD (mg) obtenidas con las composiciones del ejemplo 5

(MLI 100 l/min) que contiene 10 mg de tobramicina y 10 mg de claritromicina/cápsula (n=3)

| Tobramicina (mg) | MLI1 (mg) | MLI2 (mg) | MLI3 (mg) | Media (mg) | D.E. |
|---|---|---|---|---|---|
| Dispositivo | 1,035 | 0,938 | 1,272 | 1,082 | 0,17 |
| Garganta | 0,929 | 0,859 | 0,771 | 0,853 | 0,08 |
| Fase 1 | 1,760 | 1,837 | 1,546 | 1,714 | 0,15 |
| Fase 2 | 0,614 | 0,726 | 0,606 | 0,648 | 0,07 |
| Fase 3 | 1,512 | 1,818 | 1,895 | 1,742 | 0,20 |
| Fase 4 | 1,598 | 1,965 | 2,202 | 1,922 | 0,30 |
| Filtro | 0,664 | 0,838 | 0,778 | 0,760 | 0,09 |
| FPD (mg) | 3,60 | 4,45 | 4,72 | 4,26 | 0,59 |
| FDF (mg) | 35,96 | 44,50 | 47,20 | 45,55 | 0,06 |

| Claritromicina (mg) | MLI1 (mg) | MLI2 (mg) | MLI3 (mg) | Media (mg) | D.E. |
|---|---|---|---|---|---|
| Dispositivo | 1,155 | 1,048 | 1,433 | 1,212 | 0,20 |
| Garganta | 1,025 | 1,134 | 1,223 | 1,127 | 0,10 |
| Fase 1 | 1,338 | 1,566 | 1,352 | 1,419 | 0,13 |
| Fase 2 | 0,664 | 0,845 | 0,680 | 0,729 | 0,10 |
| Fase 3 | 1,715 | 1,891 | 2,078 | 1,895 | 0,18 |
| Fase 4 | 1,162 | 1,482 | 1,533 | 1,392 | 0,20 |
| Filtro | 0,478 | 0,598 | 0,574 | 0,550 | 0,06 |
| FPD (mg) | 3,14 | 3,76 | 3,98 | 3,63 | 0,44 |
| FDF (mg) | 31,37 | 37,56 | 39,85 | 36,26 | 0,04 |

Las FPF de tobramicina y claritromicina obtenidas son del 42,5% y el 36,3%, respectivamente. Las FPD/cápsula de tobramicina y claritromicina son de 4,26 mg y 3,63 mg, respectivamente. Esos resultados demuestran claramente que las composiciones de la invención permiten alcanzar una deposición en los pulmones muy alta tanto del antibiótico como del modificador de biopelícula. Tal deposición en los pulmones alta es adecuada para su uso *in vivo*. Efectivamente, el volumen de líquido epitelial en el pulmón se estima generalmente en aproximadamente 100 ml, y los resultados de la deposición en los pulmones muestran que cada cápsula de la composición del ejemplo 6 permite, por tanto, obtener una concentración en los pulmones de respectivamente 42,6 µg/ml de tobramicina y 36,3 µg/ml de claritromicina.

Ejemplo 6

Se fabricaron diferentes composiciones (F1 a F5) usando el procedimiento de combinación tal como se describió en el ejemplo 5.

| Principio activo | mg/ composición de polvo seco | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
| Base de tobramicina | 20 | / | 5 | 15 | 5 |
| Amikacina | / | 15 | 5 | / | / |
| Claritromicina | 10 | 10 | 15 | / | 5 |
| Azitromicina | / | / | / | 10 | / |
| Lactosa anhidra | 20 | 25 | 20 | 20 | 10 |
| Peso total/composición | 50 | 50 | 45 | 45 | 20 |

**REIVINDICACIONES**

1. Composición de polvo seco para inhalación, que comprende al menos

(a) una cantidad eficaz de un principio activo que es un derivado de aminoglucósido antimicrobiano o una sal del mismo,

(b) una cantidad eficaz de un principio activo que es un modificador de biopelícula que es un derivado de macrólido o sal del mismo, y

(c) un portador, en la que dicho portador es un hidrato de carbono o una mezcla de dos o más hidratos de carbono, seleccionados preferiblemente de un grupo que consiste en lactosa anhidra, lactosa monohidratada, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, un derivado de ciclodextrina o una mezcla de los mismos, en la que la razón (peso/peso) de aminoglucósido/macrólido está comprendida entre 0,2 y 5, preferiblemente entre 0,3 y 3, más preferiblemente entre 0,8 y 2.

2. Composición de polvo seco según la reivindicación 1, en la que la cantidad de cada uno de dicho derivado de aminoglucósido y dicho macrólido es superior o igual al 10% (peso/peso) de dicha composición, comprendida ventajosamente entre el 10 y el 99% de dicha composición, preferiblemente entre el 15% y el 90% de dicha composición.

3. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la suma de los principios activos representa más del 20% (peso/peso) de la composición, preferiblemente más del 30% de la composición y más preferiblemente más del 40% de la composición.

4. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene al menos uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene además uno o más agentes quelantes, seleccionados preferiblemente de un grupo que consiste en ácido edético, ácido cítrico, ácido málico o una sal de los mismos.

6. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene además uno o más antioxidantes, elegidos preferiblemente de un derivado de cisteína, los derivados de ácido ascórbico, los derivados de tocoferol, galato de propilo, derivados de parabeno, butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno.

7. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el derivado de aminoglucósido es tobramicina, kanamicina, estreptomicina, gentamicina, amikacina, apramicina, arbekacina, bekanamicina, astromicina, dihidroestreptomicina, framicetina, neomicina, netilmicina, isepamicina, micronomicina, sisomicina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el derivado de macrólido es un macrólido modificador de biopelícula o un macrólido antibiótico, y se selecciona ventajosamente del grupo que consiste en claritromicina, azitromicina, roxitromicina, eritromicina, telitromicina, diritromicina, fluritromicina, josamicina, kitasamicina, midecamicina, dalfopristina, oleandomicina, pristinamicina, rokitamicina, espiramicina, tilmicosina, troleandomicina, tilosina, virginiamicina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el derivado de aminoglucósido es tobramicina o una sal de la misma y el derivado de macrólido es claritromicina o una sal de la misma, estando dicha composición libre de otro agente antimicrobiano.

10. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición de polvo seco se carga en cápsulas farmacéuticamente aceptables, conteniendo dichas cápsulas preferiblemente como polímero principal, gelatina, hidroxipropilcelulosa o almidón.

11. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición de polvo seco se carga en un inhalador de polvo seco de dosis única o de dosis múltiples.

12. Composición de polvo seco según la reivindicación 11, en la que dicha composición proporciona una función de partículas finas (FPF) de al menos el 15% de cada principio activo en comparación con la dosis nominal, preferiblemente superior al 20%, más preferiblemente superior al 35%.

13. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad del aminoglucósido es tal como para proporcionar una concentración local en aminoglucósido superior a su

concentración inhibidora mínima (CIM), preferiblemente desde 5 hasta 20 veces la CIM.

14. Composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además otros agentes terapéuticamente activos tales como agentes mucolíticos, antiinflamatorios y broncodilatadores.

15. Procedimiento para fabricar la composición de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una combinación en seco de los principios activos micronizados (a) y (b) con el portador no micronizado (c).

16. Procedimiento de fabricación según la reivindicación 15, en el que el tamaño medio de partícula de dicho portador no micronizado está comprendido entre 50 y 250 μm, preferiblemente entre 80 y 200 μm, más preferiblemente entre 100 y 160 μm.

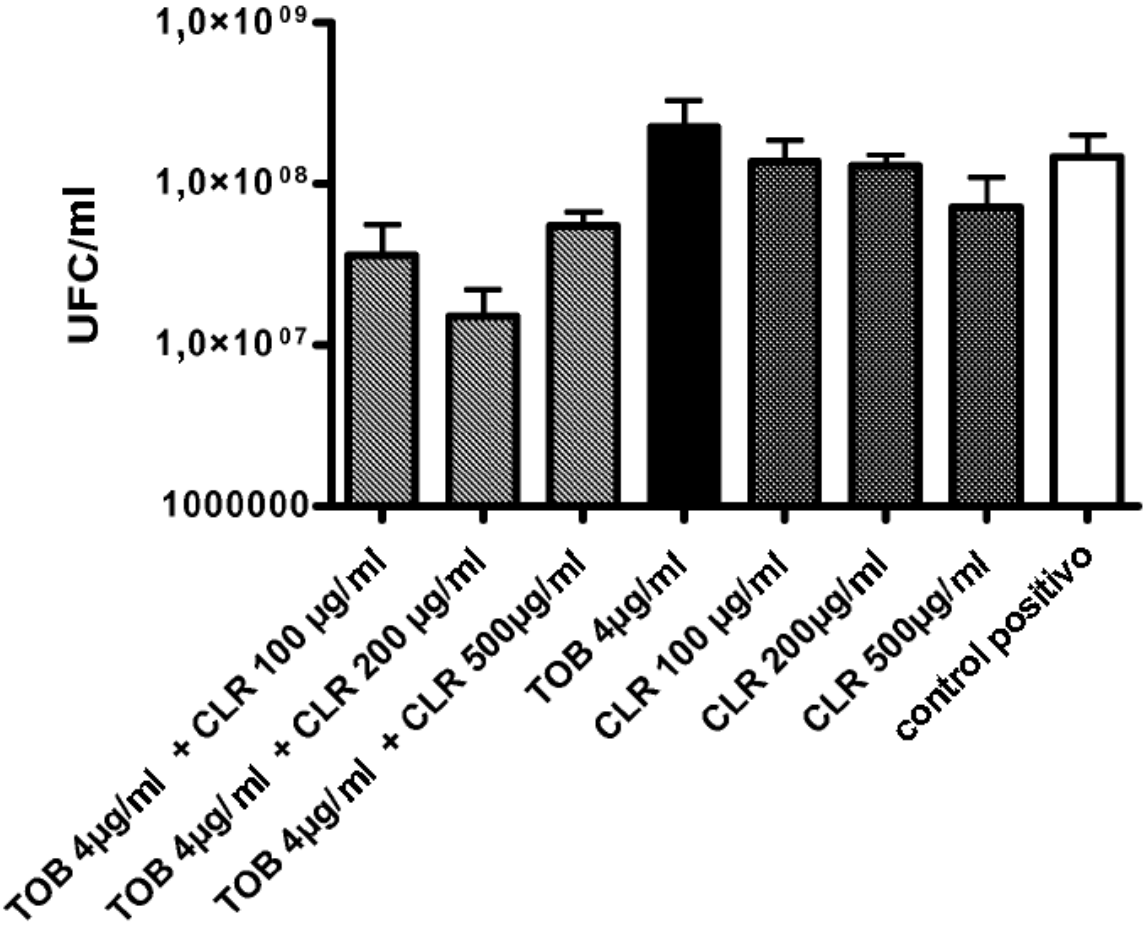
1,0×10 09
1,0×10 08
1,0×10 07
1000000
UFC/ml
TOB 4µg/ml + CLR 100 µg/ml
TOB 4µg/ml + CLR 200 µg/ml
TOB 4µg/ml + CLR 500µg/ml
TOB 4µg/ml
CLR 100 µg/ml
CLR 200µg/ml
CLR 500µg/ml
control positivo

FIGURA 1