

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 168**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2011 PCT/GB2011/051695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12032360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2011 E 11758257 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2613774**

54 Título: **Combinación de fenoxibenzamina y poliximina E para el tratamiento de infecciones microbianas**

30 Prioridad:

10.09.2010 GB 201015079

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

17.05.2018

73 Titular/es:

**HELPERBY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
66 Lincoln's Inn Fields
London WC2A 3LH, GB**

72 Inventor/es:

**HU, YANMIN y
COATES, ANTHONY RM**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 668 168 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

Combinación de fenoxibenzamina y poliximina E para el tratamiento de infecciones microbianas

5 La presente invención se refiere a una combinación que comprende fenoxibenzamina o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y poliximina o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y al uso de esta combinación para el tratamiento de infecciones microbianas. En particular, se refiere al uso de dicha composición para eliminar microorganismos que se multiplican, que no se multiplican y/o clínicamente latentes relacionados con infecciones bacterianas.

10 Antes de la introducción de los antibióticos, los pacientes que padecían infecciones microbianas agudas (por ejemplo, tuberculosis o neumonía) tenían pocas posibilidades de sobrevivir. Por ejemplo, la mortalidad por tuberculosis era de aproximadamente 50 %. Aunque la introducción de agentes antimicrobianos en la década de 1940 y 1950 cambió rápidamente este escenario, las bacterias han respondido ganando progresivamente resistencia a los antibióticos de uso habitual. Actualmente, todos los países del mundo tienen bacterias resistentes a los antibióticos. De hecho, en los Estados Unidos más del 70 % de las bacterias que causan infecciones nosocomiales son resistentes a al menos uno de los principales agentes antimicrobianos que normalmente se utilizan para combatir infecciones (*Nature Reviews, Drug Discovery* 1; 895-910 (2002)).

15 Una manera de abordar el creciente problema de las bacterias resistentes, es el desarrollo de nuevas clases de agentes antimicrobianos. Sin embargo, hasta la introducción de linezolid en 2000, no había habido ninguna nueva clase de antibióticos comercializada durante más de 37 años. Además, incluso el desarrollo de nuevas clases de antibióticos proporciona solo una solución temporal, y de hecho ya existen informes de resistencia de determinadas bacterias a linezolid (*Lancet* 357, 1179 (2001) y *Lancet* 358, 207-208 (2001)).

20 Para desarrollar soluciones a más largo plazo al problema de la resistencia bacteriana, es evidente que se requieren enfoques alternativos. Un enfoque alternativo de este tipo es minimizar, en la medida de lo posible, las oportunidades que brindan las bacterias para desarrollar resistencia a antibióticos importantes. Por lo tanto, las estrategias que pueden adoptarse incluyen limitar el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones no agudas, así como controlar qué antibióticos se suministran a los animales para promover el crecimiento.

25 Sin embargo, para abordar el problema de una manera más eficaz, es necesario obtener una comprensión de los mecanismos reales por los cuales las bacterias generan resistencia a los agentes antibióticos. Para ello primero se debe considerar como actúan los agentes antibióticos actuales para eliminar las bacterias.

30 Los agentes antimicrobianos se dirigen a los componentes esenciales del metabolismo bacteriano. Por ejemplo, las β -lactamas (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) inhiben la síntesis de la pared celular, mientras que otros agentes inhiben una serie diversa de dianas, tales como la ADN girasa (quinolonas) y síntesis de proteínas (por ejemplo, macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas y oxazolidinonas). El intervalo de organismos contra los cuales los agentes antimicrobianos son eficaces varía dependiendo de qué organismos se basan en gran medida de la etapa o etapas metabólicas que están inhibidas. Además, el efecto sobre las bacterias puede variar desde una mera inhibición del crecimiento (es decir, un efecto bacteriostático, como se observa con agentes tales como las tetraciclinas) hasta la eliminación total (es decir, un efecto bactericida, como se observa, por ejemplo, con la penicilina).

35 Las bacterias han estado desarrollándose en la tierra durante más de 3 mil millones de años y, en ese momento, han tenido que responder a un gran número de tensiones ambientales. Por lo tanto, tal vez no sea sorprendente que las bacterias hayan desarrollado una variedad aparentemente inagotable de mecanismos mediante los cuales pueden responder al estrés metabólico que les imponen los agentes antibióticos. De hecho, los mecanismos mediante los cuales las bacterias pueden generar resistencia incluyen estrategias tan diversas como la inactivación del fármaco, la modificación del sitio de acción, la modificación de la permeabilidad de la pared celular, la sobreproducción de la enzima diana y la evitación de las etapas inhibidas. Sin embargo, se ha observado que la tasa de resistencia que surge para un agente en particular varía en gran medida, dependiendo de factores tales como el mecanismo de acción del agente, de si el modo de eliminación del agente depende del tiempo y de la concentración, de la fuerza contra la población de bacterias y la magnitud y duración de la concentración en suero disponible.

40 Se ha propuesto (*Science* 264, 388-393 (1994)) que los agentes que se dirigen a enzimas individuales (por ejemplo, rifampicina) son los más propensos a desarrollar resistencia. Además, cuanto más elevados sean los niveles subóptimos del agente antimicrobiano en contacto con la bacteria, más probable será que aparezca la resistencia.

45 Además, ahora se sabe que muchas infecciones microbianas incluyen subpoblaciones de bacterias que son fenotípicamente resistentes a los agentes antimicrobianos (*J. Antimicrob. Chemother.* 4, 395-404 (1988); *J. Med. Microbiol.* 38, 197-202 (1993); *J. Bacteriol.* 182, 1794-1801 (2000); *ibid.* 182, 6358-6365 (2000); *ibid.* 183, 6746-6751 (2001); *FEMS Microbiol. Lett* 202, 59-65 (2001); y *Trends in Microbiology* 13, 34-40 (2005)). Parece haber varios tipos de bacterias de este tipo fenotípicamente resistentes, incluyendo bacterias persistentes en fase estacionaria, así como aquellas en las profundidades de biopelículas. Sin embargo, cada uno de estos tipos se caracteriza por su

tasa baja de crecimiento en comparación con las bacterias en fase logarítmica en las mismas condiciones. La inanición nutricional y las altas densidades celulares también son características comunes de dichas bacterias.

5 Aunque resistentes a los agentes antimicrobianos en su estado de crecimiento lento, las bacterias fenotípicamente resistentes difieren de las genotípicamente resistentes en que recuperan su susceptibilidad a los antibióticos cuando vuelven a un estado de rápido crecimiento (por ejemplo, cuando los nutrientes se vuelven más accesibles).

10 La presencia de bacterias fenotípicamente resistentes en una infección conduce a la necesidad de ciclos prolongados de agentes antimicrobianos que comprenden dosis múltiples. Esto se debe a que las bacterias resistentes, que se multiplican lentamente, proporcionan un conjunto de organismos "latentes" que puede convertirse a un estado de crecimiento rápido cuando las condiciones lo permiten (reiniciando así la infección de manera eficaz). Múltiples dosis a lo largo del tiempo afrontan este problema al eliminar gradualmente las bacterias "latentes" que se convierten en formas "activas".

15 Sin embargo, el afrontar bacterias "latentes" a través de la administración de ciclos prolongados de agentes antimicrobianos plantea sus propios problemas. Es decir, la exposición prolongada de bacterias a concentraciones subóptimas de agente antimicrobiano puede conducir a la aparición de bacterias genotípicamente resistentes que después pueden multiplicarse rápidamente en presencia de concentraciones incluso altas del agente antimicrobiano.

20 Los ciclos prolongados de agentes antimicrobianos tienen más probabilidades de favorecer la aparición de resistencia genotípica que los ciclos más cortos, ya que las bacterias que no se multiplican tenderán a sobrevivir y, curiosamente, es probable que tengan una mayor capacidad de mutación a la resistencia (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 11736-11740 (1995); *J. Bacteriol.* 179, 6688-6691 (1997); y *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1771-1777 (2000)).

25 A la luz de lo anterior, podría seleccionarse un nuevo enfoque para combatir el problema de la resistencia bacteriana y desarrollar agentes antimicrobianos en función de su capacidad para eliminar microorganismos "latentes". La producción de dichos agentes permitiría, entre otras cosas, acortar los regímenes de quimioterapia en el tratamiento de infecciones microbianas, reduciendo así la frecuencia con la que surge la resistencia genotípica en los microorganismos.

30 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO2000028074, describe un método de exploración de compuestos para determinar su capacidad de eliminar microorganismos clínicamente latentes. Utilizando este método, el solicitante ha observado que muchos agentes antimicrobianos convencionales, tales como augmentina, azitromicina, levofloxacina, linezolid y mupirocina, que por otro lado presentan una excelente actividad biológica contra bacterias en fase logarítmica (es decir, que se multiplican), muestran poca o ninguna actividad contra microorganismos clínicamente latentes. Esta observación ha requerido el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos que pueden utilizarse para eliminar microorganismos clínicamente latentes.

35 Las solicitudes de patente internacional, números de publicación WO2007054693, WO2008117079 y WO2008142384, describen compuestos que presentan actividad biológica contra microorganismos clínicamente latentes. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen 4-metil-1-(2-feniletíl)-8-fenoxi-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina, 4-(3-bencilpirrolidín-1-il)-2-metil-6-fenoxiquinolona; N-[4-(3-bencilpirrolidín-1-il)-2-metilquinolin-6-il]benzamida y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

40 La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que se ha encontrado que una combinación de compuestos conocidos, biológicamente activos, presenta actividad bactericida contra diversos microorganismos.

45 Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende fenoxibenzamina o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y polimixina E o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

50 En una realización adicional, la invención proporciona la combinación anterior para su uso en la eliminación de microorganismos que se multiplican relacionados con una infección microbiana.

55 También se proporciona la combinación anterior para su uso en la eliminación de microorganismos que no se multiplican relacionados con una infección microbiana y la combinación anterior para su uso en la eliminación de microorganismos clínicamente latentes relacionados con una infección por microbiana.

60 La combinación anteriormente mencionada puede utilizarse para tratar infecciones microbianas. En particular puede utilizarse para eliminar microorganismos que se multiplican (fase logarítmica), que no se multiplican (fase estacionaria) y/o clínicamente latentes (persistentes) relacionados con infecciones microbianas. Las referencias de este documento al tratamiento de una infección microbiana por tanto incluyen eliminar microorganismos que se multiplican, que no se multiplican y/o clínicamente latentes relacionados con dichas infecciones. En una realización preferida, la combinación mencionada anteriormente se utiliza para eliminar microorganismos que no se multiplican y/o clínicamente latentes, más preferentemente microorganismos que no se multiplican.

Como se usa en el presente documento, “eliminar” significa una pérdida de viabilidad evaluada por la ausencia de actividad metabólica.

5 Como se usa en el presente documento, “*microorganismo clínicamente latente*” significa un microorganismo que es metabólicamente activo pero que tiene una tasa de crecimiento que está por debajo del umbral de expresión de enfermedad infecciosa. El umbral de expresión de enfermedad infecciosa se refiere al umbral de la tasa de crecimiento por debajo del cual no aparecen los síntomas de la enfermedad infecciosa en un hospedador.

10 La actividad metabólica de los microorganismos clínicamente latentes se puede determinar mediante diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica; por ejemplo, midiendo los niveles de ARNm en los microorganismos o determinando su tasa de captación de uridina. A este respecto, los microorganismos clínicamente latentes, cuando se les compara con microorganismos en condiciones de crecimiento logarítmico (*in vitro* o *in vivo*), poseen niveles reducidos pero aún significativos de:

- 15 (i) ARNm (por ejemplo, de 0,0001 a 50 %, tal como de 1 a 30, de 5 a 25 o de 10 a 20 % del nivel de ARNm); y/o
 (ii) captación de uridina (por ejemplo, [³H]uridina) (por ejemplo, de 0,0005 a 50 %, tal como de 1 a 40, de 15 a 35 o de 20 a 30 % del nivel de captación de [³H]uridina).

20 Los microorganismos clínicamente latentes poseen generalmente diversas características identificables. Por ejemplo, pueden ser viables pero no cultivables; es decir, generalmente no pueden detectarse mediante técnicas de cultivo convencionales, pero son detectables y cuantificables mediante técnicas tales como recuento en caldo de dilución, microscopía o técnicas moleculares tales como reacción en cadena de la polimerasa. Además, los microorganismos clínicamente latentes son fenotípicamente tolerantes, y como tales son sensibles (en fase
 25 logarítmica) a los efectos bioestáticos de los agentes antimicrobianos convencionales (es decir, microorganismos para los cuales la concentración inhibidora mínima (CIM) de un agente antimicrobiano convencional está sustancialmente inalterada); pero poseen una susceptibilidad drásticamente disminuida a la eliminación inducida por fármacos (por ejemplo, microorganismos para los cuales, con cualquier agente antimicrobiano convencional determinado, la proporción de concentración microbicida mínima (por ejemplo concentración bactericida mínima, CBM) con respecto a la CIM es de 10 o mayor).

30 Como se usa en este documento, el término “*microorganismo*” significa hongos y bacterias. Las referencias en este documento a “*microbiano(a)*” y “*antimicrobiano(a)*” se interpretarán en consecuencia. Por ejemplo, el término “*microbiano*” significa hongos o bacterias e “*infección microbiana*” significa cualquier infección fúngica o bacteriana.

35 En una realización de la invención, la combinación se utiliza para tratar una infección bacteriana; en particular la combinación puede utilizarse para eliminar microorganismos clínicamente latentes relacionados con una infección bacteriana. Como se usa en este documento, el término “*bacteria*” (y sus derivados, tales como “*infección microbiana*”), incluye, pero sin limitación, referencias a organismos (o infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

40 Cocos gram positivos, tales como Estafilococos (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. saprophyticus*, *Staph. auricularis*, *Staph. capitis capitis*, *Staph. c. ureolyticus*, *Staph. caprae*, *Staph. cohnii cohnii*, *Staph. c. urealyticus*, *Staph. equorum*, *Staph. gallinarum*, *Staph. haemolyticus*, *Staph. hominis hominis*, *Staph. h. novobiosepticus*, *Staph. hyicus*, *Staph. intermedius*, *Staph. lugdunensis*, *Staph. pasteurii*, *Staph. saccharolyticus*, *Staph. schleiferi schleiferi*, *Staph. s. coagulans*, *Staph. sciuri*, *Staph. simulans*, *Staph. warneri* y *Staph. xylosus*);

45 Estreptococos (por ejemplo, estreptococo piógeno beta hemolítico (tal como *Streptococcus agalactiae*, *Strept. canis*, *Strept. dysgalactiae dysgalactiae*, *Strept. dysgalactiae equisimilis*, *Strept. equi equi*, *Strept. equi zooepidemicus*, *Strept. iniae*, *Strept. porcinus* y *Strept. pyogenes*), estreptococos piógenos, microaerófilos (*Streptococcus “miller”*, tal como *Strept. anginosus*, *Strept. constellatus*, *Strept. constellatus pharyngidis* y *Strept. intermedius*), estreptococos bucales de los grupos “mitis” (alfa hemolíticos - *Streptococcus “viridans”*, tal como *Strept. mitis*, *Strept. oralis*, *Strept. sanguinis*, *Strept. cristatus*, *Strept. gordonii* y *Strept. parasanguinis*), “salivarius” (no hemolíticos, tal como *Strept. salivarius* y *Strept. vestibularis*) y “mutans” (estreptococos de la superficie dental, tales como *Strept. criceti*, *Strept. mutans*, *Strept. rattii* y *Strept. sobrinus*), *Strept. acidominimus*, *Strept. bovis*, *Strept. faecalis*, *Strept. equinus*, *Strept. pneumoniae* y *Strept. suis*, o estreptococos clasificados de manera alternativa como Estreptococos del Grupo A, B, C, D, E, G, L, P, U o V);

50 Cocos gram negativos, tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria elongata*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava* and *Neisseria weaveri*;

55 Bacilos, tales como *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus stearothermophilus* y *Bacillus cereus*;

65

- Enterobacterias, tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter* (por ejemplo, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans* y *Enterobacter cloacae*), *Citrobacter* (tal como *Citrob. Freundii* y *Citrob. diversis*), *Hafnia* (por ejemplo, *Hafnia alvei*), *Erwinia* (por ejemplo, *Erwinia persicinus*), *Morganella morganii*, *Salmonella* (*Salmonella enterica* y *Salmonella typhi*), *Shigella* (por ejemplo, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y *Shigella sonnei*),
5 *Klebsiella* (por ejemplo, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*, *Klebs. ornitholytica*, *Klebs. planticola*, *Klebs. ozaenae*, *Klebs. terrigena*, *Klebs. granulomatis* (*Calymmatobacterium granulomatis*) y *Klebs. rhinoscleromatis*), *Proteus* (por ejemplo, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*), *Providencia* (por ejemplo, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* y *Providencia stuartii*), *Serratia* (por ejemplo, *Serratia marcescens* y *Serratia liquifaciens*) y *Yersinia* (por ejemplo, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* y *Yersinia pseudotuberculosis*);
10 *Enterococcus* (por ejemplo, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus flavescens*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pseudoavium*, *Enterococcus raffinosus* y *Enterococcus solitarius*);
Helicobacter (por ejemplo, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*);
15 *Acinetobacter* (por ejemplo, *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. Iwoffi* y *A. radioresistens*);
Pseudomonas (por ejemplo, *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*), *Ps. alcaligenes*, *Ps. chlororaphis*, *Ps. fluorescens*, *Ps. luteola*, *Ps. mendocina*, *Ps. montellii*, *Ps. oryzihabitans*, *Ps. pertucinogena*, *Ps. pseudocaligenes*, *Ps. putida* y *Ps. stutzeri*); *Bacteriodes fragilis*;
20 *Peptococcus* (por ejemplo, *Peptococcus niger*);
Peptoestreptococcus;
Clostridium (por ejemplo, *C. perfringens*, *C. difficile*, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. absonum*, *C. argentinense*, *C. baratii*, *C. bifermentans*, *C. beijerinckii*, *C. butyricum*, *C. cadaveris*, *C. carnis*, *C. celatum*, *C. clostridioforme*, *C. cochlearium*,
25 *C. cocleatum*, *C. fallax*, *C. ghonii*, *C. glycolicum*, *C. haemolyticum*, *C. hastiforme*, *C. histolyticum*, *C. indolis*, *C. innocuum*, *C. irregulare*, *C. leptum*, *C. limosum*, *C. malenominatum*, *C. novyi*, *C. oroticum*, *C. paraputrificum*, *C. piliforme*, *C. putrefaciens*, *C. ramosum*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. sphenoides*, *C. sporogenes*, *C. subterminale*, *C. symbiosum* y *C. tedium*); *Mycoplasma* (por ejemplo, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium* y *M. urealyticum*);
Mycobacteria (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*,
30 *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium smegmitis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium bohemicum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium branderi*, *Mycobacterium brumae*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium chubense*, *Mycobacterium confluentis*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium cookii*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium gadium*, *Mycobacterium gastris*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium hassicum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium heidelbergense*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium microgenicum*,
35 *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium nonchromogenicum*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium thermoresistabile*, *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium triviale*, *Mycobacterium tusciae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium wolinskyi* y *Mycobacterium xenopi*); *Haemophilus* (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus* y *Haemophilus parahaemolyticus*);
40 *Actinobacillus* (por ejemplo, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinobacillus equuli*, *Actinobacillus hominis*, *Actinobacillus Hgnieresii*, *Actinobacillus suis* y *Actinobacillus ureae*);
Actinomyces (por ejemplo, *Actinomyces israelii*);
Brucella (por ejemplo, *Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Brucella melitensis* y *Brucella suis*);
Campylobacter (por ejemplo, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* y *Campylobacter fetus*);
Listeria monocytogenes;
50 *Vibrio* (por ejemplo, *Vibrio cholerae* y *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio carchariae*, *Vibrio fluvialis*, *Vibrio furnissii*, *Vibrio hollisae*, *Vibrio metschnikovii*, *Vibrio mimicus* y *Vibrio vulnificus*);
Erysipelothrix rhusopathiae;
Corinobacterias (por ejemplo, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeum* y *Corynebacterium urealyticum*);
55 *Espiroquetas*, tales como *Borrelia* (por ejemplo, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia andersonii*, *Borrelia bissettii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia japonica*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia tanukii*, *Borrelia turdi*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia caucasica*, *Borrelia crocidurae*, *Borrelia duttoni*, *Borrelia graingeri*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia hispanica*, *Borrelia latyschewii*, *Borrelia mazzottii*, *Borrelia parkeri*, *Borrelia persica*, *Borrelia turicatae* y *Borrelia venezuelensis*) y *Treponema* (*Treponema pallidum* ssp. *pallidum*, *Treponema pallidum* ssp. *endemicum*,
60 *Treponema pallidum* ssp. *pertenue* y *Treponema carateum*);
Pasteurella (por ejemplo, *Pasteurella aerogenes*, *Pasteurella bettyae*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella gallinarum*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida multocida*, *Pasteurella multocida gallicida*, *Pasteurella multocida septica*, *Pasteurella pneumotropica* y *Pasteurella stomatis*);
Bordetella (por ejemplo, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmseii*, *Bordetella parapertussis*,
65 *Bordetella pertussis* y *Bordetella trematum*);
Nocardíaceas, tal como *Nocardia* (por ejemplo, *Nocardia asteroides* y *Nocardia brasiliensis*);

- Rickettsias (por ejemplo, *Rickettsia rickettsii* o *Coxiella burnetii*);
 Legionela (por ejemplo, *Legionella anisa*, *Legionella birminghamensis*, *Legionella bozemanii*, *Legionella circinnatiensis*, *Legionella dumoffii*, *Legionella feeleeii*, *Legionella gormanii*, *Legionella hackeliae*, *Legionella israelensis*, *Legionella jordanis*, *Legionella lansingensis*, *Legionella longbeachae*, *Legionella maceachernii*,
 5 *Legionella micdadei*, *Legionella oakridgensis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella sainthelensi*, *Legionella tucsonensis* y *Legionella wadsworthii*);
Moraxella catarrhalis;
Cyclospora cayetanensis;
Entamoeba histolytica;
 10 *Giardia lamblia*;
Trichomonas vaginalis;
Toxoplasma gondii;
Stenotrophomonas maltophilia;
Burkholderia cepacia; *Burkholderia mallei* y *Burkholderia pseudomallei*;
 15 *Francisella tularensis*;
Gardnerella (por ejemplo, *Gardnerella vaginalis* y *Gardnerella mobiluncus*);
Streptobacillus moniliformis;
 Flavobacterias tales como *Capnocytophaga* (por ejemplo, *Capnocytophaga canimorsus*, *Capnocytophaga cynodegmi*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga granulosa*, *Capnocytophaga haemolytica*,
 20 *Capnocytophaga ochracea* y *Capnocytophaga sputigena*);
Bartonella (*Bartonella bacilliformis*, *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella elizabethae*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* y *Bartonella vinsonii arupensis*);
Leptospira (por ejemplo, *Leptospira biflexa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira inadai*, *Leptospira interrogans*,
Leptospira kirschneri, *Leptospira noguchii*, *Leptospira santarosai* y *Leptospira weilii*);
 25 *Spirillum* (por ejemplo, *Spirillum minus*);
Bacteroides (por ejemplo, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides capillosus*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides forsythus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides merdae*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides putredinis*, *Bacteroides pyogenes*, *Bacteroides splanchnicus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides tectus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ureolyticus* y *Bacteroides vulgatus*);
 30 *Prevotella* (por ejemplo, *Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella corporis*, *Prevotella dentalis* (*Mitsuokella dentalis*), *Prevotella denticola*, *Prevotella disiens*, *Prevotella enoeca*, *Prevotella heparinolytica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella loeschii*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella oralis*, *Prevotella oris*, *Prevotella oulora*, *Prevotella tanneriae*, *Prevotella venoralis* y *Prevotella zooglyphiformans*);
Porphyromonas (por ejemplo, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Porphyromonas canoris*,
 35 *Porphyromonas cansulci*, *Porphyromonas catoniae*, *Porphyromonas circumdentaria*, *Porphyromonas crevioricanis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas gingivicanis*, *Porphyromonas levii* y *Porphyromonas macacae*);
Fusobacterium (por ejemplo, *F. gonadiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum necrophorum*, *F. necrophorum fundiliforme*, *F. nucleatum nucleatum*, *F. nucleatum fusiforme*, *F. nucleatum polymorphum*, *F. nucleatum vincentii*, *F. periodonticum*, *F. russii*, *F. ulcerans* y *F. varium*);
 40 *Chlamydia* (por ejemplo, *Chlamydia trachomatis*);
Cryptosporidium (por ejemplo, *C. parvum*, *C. hominis*, *C. canis*, *C. felis*, *C. meleagridis* y *C. muris*);
Chlamydofila (por ejemplo, *Chlamydofila abortus* (*Chlamydia psittaci*), *Chlamydofila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) y *Chlamydofila psittaci* (*Chlamydia psittaci*));
 45 *Leuconostoc* (por ejemplo, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc cremoris*, *Leuconostoc dextranicum*, *Leuconostoc lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* y *Leuconostoc pseudomesenteroides*);
Gemella (por ejemplo, *Gemella bergeri*, *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum* and *Gemella sanguinis*); and
Ureaplasma (por ejemplo, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*).
- 50 Preferentemente las bacterias a tratar se seleccionan del grupo que consiste en:
- Estafilococos, como *Staphylococcus aureus* (ya sea sensible a la Meticilina (es decir, SASM) o resistente a la Meticilina (es decir SARM)) y *Staph. epidermidis*;
 Estreptococos, tal como *Streptococcus agalactiae* y *Strept. pyogenes*;
 55 Bacilos, tal como *Bacillus anthracis*;
 Enterobacterias, tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo, *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. oxytoca*) y *Proteus* (por ejemplo, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*);
Haemophilis influenzae;
 Enterococos, tal como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*; y
 60 Micobacterias, tal como *Mycobacterium tuberculosis*.

Más preferentemente, las bacterias a tratar se seleccionan del grupo que consiste en *Staphylococcus aureus*; ya sea SASM o SARM, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

- 65 En una realización de la invención, la combinación se utiliza para tratar una infección fúngica; en particular, la combinación puede utilizarse para eliminar microorganismos clínicamente latentes relacionados con una infección

fúngica. Como se usa en el presente documento, el término “fúngico” (y sus derivados, tal como “infección fúngica”) incluye, pero sin limitación, referencias a organismos (o infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

- 5 *Absidia* (por ejemplo, *Absidia corymbifera*);
Ajellomyces (por ejemplo, *Ajellomyces capsulatus* y *Ajellomyces dermatitidis*);
Arthroderma (por ejemplo, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*,
Arthroderma incurvatum, *Arthroderma otae* y *Arthroderma vanbreuseghemii*);
Aspergillus (por ejemplo, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus niger*);
10 *Blastomyces* (por ejemplo, *Blastomyces dermatitidis*);
Candida (por ejemplo, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*,
Candida parapsilosis, *Candida tropicalis* y *Candida pelliculosa*);
Cladophialophora (por ejemplo, *Cladophialophora carrionii*);
Coccidioides (por ejemplo, *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*);
15 *Cryptococcus* (por ejemplo, *Cryptococcus neoformans*);
Cunninghamella (por ejemplo, *Cunninghamella* sp.);
Epidermophyton (por ejemplo, *Epidermophyton floccosum*);
Exophiala (por ejemplo, *Exophiala dermatitidis*);
Filobasidiella (por ejemplo, *Filobasidiella neoformans*);
20 *Fonsecaea* (por ejemplo, *Fonsecaea pedrosoi*);
Fusarium (por ejemplo, *Fusarium solani*);
Geotrichum (por ejemplo, *Geotrichum candidum*);
Histoplasma (por ejemplo, *Histoplasma capsulatum*);
Hortaea (por ejemplo, *Hortaea werneckii*);
25 *Issatschenkia* (por ejemplo, *Issatschenkia orientalis*);
Madurella (por ejemplo, *Madurella grisae*);
Malassezia (por ejemplo, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia*
pachydermatis, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae* y *Malassezia sympodialis*);
Microsporum (por ejemplo, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum* y *Microsporum gypseum*);
30 *Microsporidia*;
Mucor (por ejemplo, *Mucor circinelloides*);
Nectria (por ejemplo, *Nectria haematococca*);
Paecilomyces (por ejemplo, *Paecilomyces variotii*);
Paracoccidioides (por ejemplo, *Paracoccidioides brasiliensis*);
35 *Penicillium* (por ejemplo, *Penicillium marneffeii*);
Pichia (por ejemplo, *Pichia anomala* y *Pichia guilliermondii*);
Pneumocystis (por ejemplo, *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*));
Pseudallescheria (por ejemplo, *Pseudallescheria boydii*);
Rhizopus (por ejemplo, *Rhizopus oryzae*);
40 *Rhodotorula* (por ejemplo, *Rhodotorula rubra*);
Scedosporium (por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*);
Schizophyllum (por ejemplo, *Schizophyllum commune*);
Sporothrix (por ejemplo, *Sporothrix schenckii*);
Trichophyton (por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum* y
45 *Trichophyton violaceum*); y
Trichosporon (por ejemplo, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin* y *Trichosporon*
mucoides).

Preferentemente, los hongos a tratar se seleccionan del grupo que consiste en *Aspergillus fumigatus*, *Candida*
50 *albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Pneumocystis jiroveci*.

Los compuestos biológicamente activos para su uso en la presente invención están disponibles en el comercio y/o
pueden prepararse utilizando métodos convencionales conocidos en la técnica.

55 Más preferentemente, la fenoxibenzamina o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable es clorhidrato de
fenoxibenzamina.

Sorprendentemente, se ha descubierto que la combinación mencionada anteriormente posee actividad bactericida y
por lo tanto puede utilizarse para tratar una amplia variedad de afecciones. Las afecciones particulares que pueden
60 tratarse utilizando la combinación según la presente invención incluyen tuberculosis (por ejemplo, tuberculosis
pulmonar, tuberculosis no pulmonar (tal como tuberculosis de ganglios linfáticos, tuberculosis genitourinaria,
tuberculosis de huesos y articulaciones, meningitis tuberculosa) y tuberculosis miliar), carbunco, abscesos, acné
vulgar, actinomicosis, asma, disentería bacilar, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, vaginosis bacteriana,
botulismo, úlcera de Buruli, infecciones de huesos y articulaciones, bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, heridas
65 por quemadura, fiebre por arañazo de gato, celulitis, chancro, colangitis, colecistitis, difteria cutánea, fibrosis
quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, difteria, caries dental, enfermedades del tracto respiratorio superior, eccema,

empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis, epididimitis, epiglotitis, erisipela, erisipelas, erisipeloide, eritrasma, infecciones oculares, furúnculos, vaginosis *Gardnerella*, infecciones gastrointestinales (gastroenteritis), infecciones genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma inguinal, fiebre de Haverhill, quemaduras infectadas, infecciones después de intervenciones dentales, infecciones en la región bucal, infecciones relacionadas con prótesis, abscesos intraabdominales, enfermedad del legionario, lepra, leptospirosis, listeriosis, abscesos hepáticos, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del sistema nervioso, micetoma, nocardiosis (por ejemplo pie de Madura), uretritis no específica, oftalmía (por ejemplo oftalmía del neonato), osteomielitis, otitis (por ejemplo, otitis externa y otitis media), orquitis, pancreatitis, paroniquia, pelviperitonitis, peritonitis, peritonitis con apendicitis, faringitis, flemones, pinta, peste, derrame pleural, neumonía, infecciones por heridas postoperatorias, gangrena gaseosa postoperatoria, prostatitis, colitis pseudomembranosa, pitacosis, enfisema pulmonar, pielonefritis, pioderma (por ejemplo, impétigo), fiebre Q, fiebre por mordedura de rata, reticulosis, envenenamiento con ricina, enfermedad de Ritter, salmonelosis, salpingitis, artritis septicémica, infecciones septicémicas, septicemia, sinusitis, infecciones cutáneas (por ejemplo, granulomas cutáneos, impétigo, foliculitis y forunculosis), sífilis, infecciones sistémicas, amigdalitis, síndrome de choque tóxico, tracoma, tularemia, fiebre tifoidea, tífus (por ejemplo, tífus epidémico, tífus murino, tífus de los matorrales y fiebre maculosa), uretritis, infecciones por heridas, pian, aspergilosis, candidiasis (por ejemplo, candidiasis orofaríngea, candidiasis vaginal o balanitis), criptococosis, favo, histoplasmosis, intertrigo, mucomicosis, tiña (por ejemplo, tiña corporal, tiña del cuero cabelludo, tiña crural, tiña del pie y tiña ungueal), onicomosis, pitiriasis versicolor, dermatofitosis y esporotricosis; o infecciones causadas por SASM, SARM, *Staph. epidermidis*, *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Se apreciará que las referencias del presente documento a “tratamiento” se extienden a profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos.

Preferentemente dicha combinación se utiliza para eliminar microorganismos que se multiplican, que no se multiplican y/o clínicamente latentes relacionados con una infección microbiana.

La combinación de la presente invención comprende polimixina E (colistina) y fenoxibenzamina o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, tal como clorhidrato de fenoxibenzamina.

Los métodos para determinar la actividad contra bacterias clínicamente latentes incluyen una determinación, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica (tales como las descritas en *Nature Reviews, Drug Discovery* 1, 895-910 (2002), de la Concentración Bactericida Mínima (“CBM”) estacionaria o Concentración Dormicida Mínima (“CDM”) de un compuesto de ensayo. En el documento WO2000028074 se describe un método de exploración de compuestos adecuado contra a microorganismos clínicamente latentes.

Cuando se utilizan en combinación, los compuestos pueden administrarse de manera simultánea, individual o secuencial. Cuando la administración es simultánea, los Compuestos pueden administrarse en la misma composición farmacéutica o en una composición farmacéutica diferente. La terapia complementaria, es decir, aquella en la que como un tratamiento primario se utiliza un agente y el otro agente se utiliza para ayudar al primer tratamiento, es también una realización de la presente invención.

En el presente documento también se describe un producto que comprende fenoxibenzamina o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y polimixina E o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, como una preparación combinada para el uso simultáneo, individual o secuencial en el tratamiento de una infección microbiana.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” significa:

(a) sales farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases (por ejemplo sales de adición de ácido); y/o

(b) solvatos (incluyendo hidratos).

Las sales de adición de ácido que pueden mencionarse incluyen sales de carboxilato (por ejemplo, sales de formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α -hidroxibutirato, lactato, tartrato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, *o*-acetoxibenzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, ftalato o tereftalato), sales de haluro (por ejemplo sales de cloruro, bromuro o yoduro), sales de sulfonato (por ejemplo, sales de bencensulfonato, metil-, bromo- o cloro-bencensulfonato, xilensulfonato, metansulfonato, etansulfonato, propansulfonato, hidroxietansulfonato, 1- o 2-naftalensulfonato o 1,5-naftalendisulfonato) o sales de sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato o nitrato.

Los compuestos para su uso según la invención pueden administrarse como sustancia de partida aunque, preferentemente, los principios activos se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas.

Los principios activos pueden utilizarse como formulaciones individuales o como una sola formulación combinada.

5 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación.

10 Las formulaciones de la invención incluyen las que son adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo administración subcutánea, por ejemplo, por inyección o por comprimido en depósito (*depot*), intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, por depósito e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o administración por insuflación.

15 La vía de administración más adecuada puede depender de la afección y del trastorno del paciente.

Preferentemente, las composiciones de la invención se formulan para administración oral o tópica.

20 Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, como se describe en *“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”*, Lippincott Williams and Wilkins, 21ª Edición, (2005). Los métodos adecuados incluyen la etapa de asociar los principios activos con un vehículo que constituye uno o más excipientes. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. Se apreciará que cuando los dos principios activos se administran independientemente, cada uno de ellos puede administrarse por un medio diferente.

25 Cuando se formulan con excipientes, los principios activos pueden estar presentes en una concentración de 0,1 a 99,5 % (tal como de 0,5 a 95 %) en peso de la mezcla total; convenientemente de 30 a 95 % para comprimidos y cápsulas y de 0,01 a 50 % (tal como de 3 a 50 %) para preparaciones líquidas.

30 Las formulaciones adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades distintas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables, en particular, para administración infantil), conteniendo cada una de ellas una unidad predeterminada de principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite. Los principios activos también se pueden presentar en bolo, electuario o pasta.

35 Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más excipientes. Los comprimidos que se preparan con compresión pueden prepararse comprimiendo en una compresora adecuada el principio activo, tal como polvos o gránulos, en forma fluida, opcionalmente mezclado con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, polivinilpirrolidona y/o hidroximetilcelulosa), cargas (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y/o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y/o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica y/o glicolato sódico de almidón) y agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una moldeadora adecuada una mezcla del principio activo en polvo con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación controlada (por ejemplo, liberación retardada, sostenida o pulsada, o una combinación de liberación inmediata y liberación controlada) de los principios activos.

40 Como alternativa, los principios activos pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleaginosos. Las formulaciones que contienen los principios activos también pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y/o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán y/o goma arábica), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceites comestibles, tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleaginosos, propilenglicol y/o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos y/o ácido sórbico).

45 50 55 60 65 Las composiciones tópicas, que son útiles para el tratamiento de trastornos de la piel o de membranas accesibles por digitación (tales como la membrana de la boca, vagina, cuello uterino, ano y recto), incluyen cremas, pomadas, lociones, aerosoles, geles y soluciones o suspensiones acuosas estériles. Como tales, las composiciones tópicas incluyen aquellas en las que los principios activos se disuelven o dispersan en un vehículo dermatológico conocido en la técnica (por ejemplo, geles acuosos o no acuosos, pomadas, emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua). Los constituyentes de dichos vehículos pueden comprender agua, soluciones de tampón acuosas, disolventes no acuosos (tales como etanol, isopropanol, alcohol bencílico, 2-(2-etoxietoxi)etanol, propilenglicol,

monolaurato de propilenglicol, glicofuroil o glicerol), aceites (por ejemplo, un aceite mineral como una parafina líquida, triglicéridos naturales o sintéticos, tal como Miglyol™, o aceites de silicona, tal como dimeticona).

5 Dependiendo, entre otras cosas, de la naturaleza de la formulación, así como su uso y sitio de aplicación previstos, el vehículo dermatológico empleado puede contener uno o más componentes seleccionados de la siguiente lista: un agente o disolvente solubilizante (por ejemplo, una β-ciclodextrina, tal como hidroxipropil β-ciclodextrina, o un alcohol o poliol, tal como etanol, propilenglicol o glicerol); un agente espesante (por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o carbómero); un agente gelificante (por ejemplo, un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno); un conservante (por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorbutol, un benzoato, sorbato de potasio o EDTA o sal del mismo); y uno o más agentes tamponadores de pH (por ejemplo, una mezcla de dihidrogenofosfato y sales de hidrogenofosfato, o una mezcla de ácido cítrico y una sal de hidrogenofosfato). Las formulaciones tópicas también pueden formularse como un parche transdérmico.

15 En la técnica se conocen bien métodos de producción de composiciones farmacéuticas tópicas, tales como cremas, pomadas, lociones, aerosoles y soluciones o suspensiones acuosas estériles. Por ejemplo, en los documentos WO9510999, US 6974585, WO2006048747, así como en documentos citados en cualquiera de estas referencias, se describen métodos adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas tópicas.

20 Las composiciones farmacéuticas tópicas según la presente invención pueden utilizarse para tratar diversos trastornos de la piel o membranas, tales como infecciones de la piel o membranas (por ejemplo, infecciones de las membranas nasales, axila, ingle, perineo, recto, piel dermatítica, úlceras cutáneas y zonas de inserción de instrumental médico, tal como agujas i.v., catéteres y sondas de traqueotomía o nasogástricas) con cualquiera de las bacterias y hongos descritos anteriormente (por ejemplo, cualquiera de los organismos de *Staphylococci*, *Streptococci*, *Mycobacteria* o *Pseudomonas* mencionados anteriormente en el presente documento, tal como *S. aureus* (por ejemplo *S. aureus* resistente a meticilina (SARM))).

30 Las afecciones bacterianas particulares que pueden tratarse con las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente invención también incluyen las afecciones relacionadas con la piel y membranas desveladas anteriormente en el presente documento, así como: acné vulgar; rosácea (incluyendo rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fimatosa y rosácea ocular); erisipela; eritrasma; ectima; ectima gangrenoso; impétigo; paroniquia; celulitis; foliculitis (incluida la foliculitis del jacuzzi); forunculosis; carbunculosis; síndrome de la piel escaldada estafilocócica; escarlatina quirúrgica; enfermedad estreptocócica perianal; síndrome de choque tóxico estreptocócico; queratolisis punctata; tricomicosis axilar; pioderma; otitis del canal externo; síndrome de las uñas verdes; espiroquetosis; fascitis necrotizante; infecciones cutáneas micobacterianas (tales como lupus vulgar, escrofulodermia, tuberculosis verrugosa, tubercúlida, eritema nudoso, eritema indurado, manifestaciones cutáneas de lepra tuberculoide o lepromatosa, eritema nudoso leproso, infecciones cutáneas causadas por *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* (incluyendo *M. abscessus*) o *M. fortuitum*, granuloma de las piscinas (o de los acuarios), linfadenitis y úlcera de Buruli (úlceras de Bairnsdale, úlceras de Searles, úlceras de Kakerifu o úlceras de Toro)); así como eczema infectado, quemaduras, abrasiones y heridas cutáneas.

45 Las afecciones fúngicas particulares que pueden tratarse con las composiciones farmacéuticas tópicas de la presente invención también incluyen las afecciones relacionadas con la piel y membranas desveladas anteriormente en el presente documento, así como: candidiasis; esporotricosis; dermatofitosis (por ejemplo, tiña del pie, tiña crural, tiña del cuero cabelludo, tiña ungueal o tiña corporal); tiña versicolor; e infecciones causadas por hongos *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* o *Pityrosporum ovale*.

50 Las composiciones para su uso según la invención, pueden presentarse en un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen los principios activos. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un envase blíster. Cuando las composiciones son para su administración como dos composiciones distintas, estas pueden presentarse en forma de un envase doble.

55 Las composiciones farmacéuticas también se pueden prescribir al paciente en “envases para pacientes” que contienen el ciclo de tratamiento completo en un solo envase, normalmente un envase blíster. Los envases para pacientes tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales ya que el farmacéutico divide un suministro de un producto farmacéutico para el paciente de un suministro a granel, con lo que el paciente siempre puede disponer del prospecto incluido en envase del paciente, que normalmente no está en las recetas tradicionales. Se ha demostrado que la inclusión del prospecto favorece el cumplimiento por parte del paciente al disponer de las instrucciones dadas por el médico tratante.

60 La administración de la combinación de la invención mediante un solo envase para pacientes, o envases para pacientes de cada composición, que incluye un prospecto que indica al paciente el uso correcto de la invención, es una característica deseable de la presente invención.

En la presente invención también se describe un envase para pacientes que comprende fenoxibenzamina o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y polimixina E o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y un prospecto informativo con instrucciones sobre el uso de la combinación.

- 5 La cantidad de principio activo requerida para su uso en el tratamiento variará según la naturaleza de la afección que se vaya a tratar, la edad, y el estado del paciente y, en última instancia, quedará a criterio del médico o veterinario tratante. Sin embargo, en general, la dosis empleada para el tratamiento en un ser humano adulto generalmente estará en el intervalo de 0,02 a 5000 mg al día, preferentemente de 1 a 1500 mg al día. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas, administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.

Ensayos biológicos

15 Los procedimientos de ensayo que pueden emplearse para determinar la actividad biológica (por ejemplo, bactericida o antimicrobiana) de los principios activos, incluyen los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para determinar:

- (a) la actividad bactericida contra bacterias clínicamente latentes; y
 20 (b) la actividad antimicrobiana contra bacterias en fase logarítmica.

En relación al apartado (a) anterior, los métodos para determinar la actividad contra bacterias clínicamente latentes incluyen una determinación, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica (tales como las descritas en *Nature Reviews, Drug Discovery* 1, 895-910 (2002), de la Concentración Bactericida Mínima ("CBM") estacionaria o Concentración Dormicida Mínima ("CDM") de un compuesto de ensayo.

Como ejemplo, el documento WO2000028074 describe un método de exploración de compuestos adecuado para determinar su capacidad para eliminar microorganismos clínicamente latentes. Un método típico puede incluir las siguientes etapas:

- (1) cultivar un cultivo bacteriano hasta la fase estacionaria;
 (2) tratar el cultivo en fase estacionaria con uno o más agentes antimicrobianos a una concentración y/o durante un tiempo suficiente para eliminar las bacterias en cultivo, seleccionando de este modo una subpoblación fenotípicamente resistente;
 35 (3) incubar una muestra de la subpoblación fenotípicamente resistente con uno o más compuestos o agentes de ensayo; y
 (4) evaluar cualquier efecto antimicrobiano contra la subpoblación fenotípicamente resistente.

Según este método, la subpoblación fenotípicamente resistente puede verse como representativa de bacterias clínicamente latentes, que permanecen metabólicamente activas *in vivo* y que pueden dar como resultado una recidiva o aparición de la enfermedad.

En relación al apartado (b) anterior, los métodos para determinar la actividad contra bacterias en fase logarítmica incluyen una determinación, en condiciones estándar (es decir, condiciones conocidas por los expertos en la técnica, tales como las descritas en el documento WO 2005014585, cuyas divulgaciones del documento se incorporan en la presente memoria por referencia), de la Concentración Inhibidora Mínima ("CIM") o Concentración Bactericida Mínima ("CBM") de un compuesto de ensayo. A continuación se describen ejemplos específicos de dichos métodos.

Métodos

Cepas bacterianas

Staphylococcus aureus (cepa Oxford); bacteria Gram positiva; cepa de referencia.
Escherichia coli K12; bacteria Gram negativa; cepa de referencia.
 55 *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 6751; bacteria Gram negativa; cepa de referencia.

Cultivo de las bacterias

Las bacterias se cultivaron durante una noche en 10 ml de caldo de nutrientes (n.º 2 (Oxoid)), a una temperatura de 37 °C y con agitación continua a 120 rpm. Los cultivos de una noche se diluyeron (1000 X) en 100 ml de medio de cultivo y después se incubaron sin agitación durante 10 días. La viabilidad bacteriana se calculó mediante recuentos de unidades formadoras de colonias (UFC) a intervalos de 2 horas a las primeras 24 horas y a las 12-24 horas posteriores. A partir de diluciones en serie con factor 10 de los cultivos experimentales, se añadieron por triplicado muestras de 100 µl a placas con agar de nutrientes (Oxoid) y a placas con agar y sangre (Oxoid). Las unidades formadoras de colonias (UFC) se contaron después de la incubación de las placas a 37 °C durante 24 horas.

Cultivos en fase logarítmica

5 Los cultivos de una noche anteriormente descritos, se diluyeron (1000 X) con caldo Iso-Sensitest. Los cultivos se incubaron después a 37 °C con agitación durante 1-2 horas hasta alcanzar 6 UFC Log, que sirvieron como cultivos en fase logarítmica.

Cultivos en fase estacionaria

10 Los cultivos incubados durante más de 24 horas están en fase estacionaria. Para la exploración farmacológica, se utilizaron cultivos en fase estacionaria de 5-6 días de vida.

Mediciones de la actividad bactericida contra cultivos en fase logarítmica

15 La actividad bactericida de los fármacos contra los cultivos en fase logarítmica se determinó mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los fármacos, que se define como la concentración más baja que inhibe el crecimiento visible. Durante 24 horas y en placas de 96 pocillos, se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con los cultivos en fase logarítmica. La actividad bactericida se examinó después tomando una lectura espectrofotométrica (con un lector de placa) a 405 nm.

20 Mediciones de la actividad bactericida contra cultivos en fase estacionaria.

Durante 24 o 48 horas y en placas de 96 pocillos, se incubaron diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo con cultivos en fase estacionaria (cultivos de 5-6 días). La actividad bactericida se determinó después tomando recuentos de UCF de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

25 Mediciones de la actividad bactericida contra bacterias persistentes (clínicamente latentes)

30 Se añadió un antibiótico (gentamicina) a los cultivos en fase estacionaria de 5-6 días hasta una concentración final de 50 a 100 µg/ml durante 24 horas. Después de 24 horas de tratamiento con el antibiótico, las células se lavaron 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS), y después se resuspendieron en PBS. Las células bacterianas supervivientes se utilizaron como persistentes. La viabilidad se calculó mediante recuentos de UCF. Las células persistentes se utilizaron después en mediciones de actividad bactericida para compuestos de ensayo.

35 Durante varios períodos de tiempo (24 y 48 horas), diferentes concentraciones de cada compuesto de ensayo se incubaron en placas de 96 pocillos con la suspensión de células (persistentes). La actividad bactericida se determinó después tomando recuentos de UFC de los cultivos resultantes, como se ha descrito anteriormente.

Ejemplos

40 Ejemplo 1: actividades bactericidas de los compuestos contra *S. aureus* en fase estacionaria (fuera del alcance de la invención)

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1 a continuación.

45 Tabla 1

Compuesto	Eliminación Log µg/ml		
	25	12,5	6,25
Pamoato de pirvinio	6,03	6,03	6,03
Pamoato de pararosnilina	6,15	6,15	6,15
Bitionato de sodio	6,15	6,15	0,01
Acetato fenilmercúrico	6,03	6,03	6,03
Tioconazol	6,15	6,15	0,00
Mefloquina	6,03	6,03	-0,01
Mitomicina C	6,15	6,15	6,15
Citrato de toremifeno	6,15	6,15	6,15
Sulfato de sanguinarina	6,15	6,15	6,15
Carboplatino	6,03	6,03	0,92
Cisplatino	6,03	6,03	6,03
Hidroquinona	6,15	6,15	6,15

Compuesto	Eliminación Log µg/ml		
	25	12,5	6,25
Clorhidrato de tioridazina	6,03	6,03	6,03
Clorhidrato de trifluoperazina	6,03	2,22	0,00
Clorhidrato de triflupromazina	6,15	6,15	6,15
Clorhidrato de clorprotixeno	6,15	6,15	1,83
Maleato de perhexilina	6,15	6,15	6,15
Suloctidil	6,03	6,03	6,03
Nisoldipina	6,15	6,15	0,00

Conclusiones

- 5 Todos los compuestos presentaron actividades bactericidas significativas contra *S. aureus* en fase estacionaria. Había 6 log de bacterias incubadas con los compuestos. Se observó eliminación completa a 25, 12,5 µg/ml y, en algunos casos, a 6,25 µg/ml.

Ejemplo 2: actividades bactericidas de los compuestos contra *E. coli* en fase logarítmica y fase estacionaria (fuera del alcance de la invención)

10

Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2

Compuesto	Eliminación Log µg/ml		
	25,00	12,50	6,25
Clorhidrato de quinacrina	6,14	2,14	1,27
Pamoato de pararosanilina	6,14	6,14	1,90
Acetato fenilmercúrico	6,14	6,14	6,14
Acrisorcina	6,14	6,14	6,14
Mefloquina	6,14	6,14	2,48
Mitomicina C	6,14	6,14	2,27
Clorhidrato de mitoxantrona	6,14	6,14	6,14
Bleomicina	6,14	6,14	2,22
Doxorrubicina	6,14	6,14	6,14
Sulfato de sanguinarina	6,14	2,40	-0,10
Carboplatino	6,14	6,14	6,14
Cisplatino	6,14	6,14	6,14
Hidroquinona	6,14	6,14	6,14
Clorhidrato de tioridazina	6,14	6,14	6,14
Clorhidrato de trifluoperazina	6,14	6,14	-0,12
Clorhidrato de triflupromazina	6,14	6,14	2,10

15

Tabla 3

Compuesto	<i>E. coli</i> CIM µg/ml
Clorhidrato de quinacrina	-
Pamoato de pararosanilina	10
Bitionato de sodio	5
Acetato fenilmercúrico	0,15

Compuesto	<i>E. coli</i> CIM µg/ml
Acrisorcina	-
Mefloquina	10
Mitomicina C	0,3
Clorhidrato de mitoxantrona	-
Bleomicina	0,15
Doxorrubicina	-
Sulfato de sanguinarina	-
Carboplatino	-
Cisplatino	-
Hidroquinona	-
Clorhidrato de tioridazina	10
Clorhidrato de trifluoperazina	20
Clorhidrato de triflupromazina	10
Clorhidrato de clorprotixeno	20
Maleato de perhexilina	10
Suloctidil	10
Nisoldipina	-
Vitamina B12	-

Observación: - CIM significa mayor de 50 µg/ml

Conclusiones

5 Todos los compuestos presentaron actividades bactericidas significativas contra *E. coli* en la fase estacionaria. Había 6 log de bacterias incubadas con los compuestos. Se observó eliminación completa a 25, 12,5 µg/ml y, en algunos casos, a 6,25 µg/ml.

10 Determinados compuestos también fueron activos contra *E. coli* en fase log, mostrando una CIM entre 0,15 a 20 µg/ml.

Ejemplo 3: actividad bactericida de suloctidil y mefloquina contra *P. aeruginosa* en fase estacionaria (fuera del alcance de la invención)

15 Los resultados obtenidos se resumen en la Figura 1.

Conclusiones

20 La mefloquina fue activa contra *P. aeruginosa* en fase estacionaria. A 80 µg/ml, la mefloquina eliminó más de 10⁷ de los organismos. Hubo una reducción de aproximadamente 1,5 log de las bacterias a 40 µg/ml. El suloctidil no presentó actividad observable contra *P. aeruginosa* en fase estacionaria.

25 Ejemplo 4: actividades bactericidas de los compuestos contra *E. coli* persistente (fuera del alcance de la invención)

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Compuestos	Eliminación Log µg/ml		
	25	12,5	6,25
Bitionato de sodio	6,21	0,03	0,01
Bleomicina	6,21	6,21	1,55
Carboplatino	6,21	2,55	1,55

Compuestos	Eliminación Log µg/ml		
	25	12,5	6,25
Clorhidrato de clorprotixeno	6,21	0,03	0,02
Cisplatino	6,21	6,21	6,21
Vitamina B12	6,21	6,21	0,03
Mefloquina	6,21	0,03	0,02
Mitomicina C	6,21	6,21	6,21
Clorhidrato de mitoxantrona	6,21	6,21	6,21
Pamoato de pararosnilina	6,21	0,01	-0,01
Maleato de perhexilina	6,21	0,04	-0,01
Acetato fenilmercúrico	6,21	6,21	6,21
Sulfato de sanguinarina	6,21	1,47	0,04
Suloctidil	6,21	0,02	0,02
Clorhidrato de tioridazina	6,21	0,03	0,04
Clorhidrato de triflupromazina	6,21	2,34	0,03

Conclusiones

5 Todos los compuestos presentaron actividades bactericidas significativas contra *E. coli* persistente seleccionada por tratamiento con gentamicina. Hubo 6 log de bacterias incubadas con los compuestos. Se observó eliminación completa a 25 µg/ml y, en algunos casos, a 12,5 y 6,25 µg/ml.

Ejemplo 5: actividad *in vitro* del clorhidrato de fenoxibenzamina (HT00800157) con polimixina E contra *E. coli* en fase logarítmica mediante análisis de tablero de ajedrez

10 Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

	POLIXIMINA E												
	µg/ml												
	2	1	0,5	0,25	0,125	0,0625	0,03125	0,015625	0,0078	0,0039	0,0019	0	
64	0,48	0,48	0,47	0,47	0,46	0,47	0,48	1,45	1,44	1,47	1,57	1,60	
32	0,50	0,50	0,51	0,51	0,51	1,27	1,52	1,52	1,53	1,51	1,49	1,57	
HT00800157	16	0,51	0,52	0,52	0,52	1,46	1,55	1,57	1,55	1,55	1,57	1,56	
µg/ml	8	0,50	0,51	0,51	0,52	1,51	1,54	1,57	1,56	1,58	1,55	1,57	1,56
	4	0,51	0,52	0,52	0,52	1,48	1,57	1,60	1,60	1,60	1,56	1,61	1,60
	2	0,49	0,50	0,49	0,49	1,25	1,46	1,45	1,57	1,49	1,48	1,45	1,53
	1	0,50	0,51	0,51	0,50	1,60	1,54	1,53	1,52	1,56	1,52	1,54	1,52
	0	0,50	0,49	0,49	-1,25	1,48	1,52	1,42	1,53	1,55	1,55	1,53	1,53

Conclusiones

1. La CIM para el clorhidrato de fenoxibenzamina solo fue >64 µg/ml.
2. En combinación con polimixina E a 0,06 µg/ml, la CIM para el clorhidrato de fenoxibenzamina fue de 64 µg/ml.
3. En combinación con polimixina E a 0,25 µg/ml, la CIM para el clorhidrato de fenoxibenzamina se redujo a 1 µg/ml.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación que comprende fenoxibenzamina o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, y polimixina E o una sal y/o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.
2. La combinación según la reivindicación 1, en la que la fenoxibenzamina es clorhidrato de fenoxibenzamina.
- 10 3. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en la eliminación de microorganismos que se multiplican relacionados con una infección microbiana.
4. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en la eliminación de microorganismos que no se multiplican relacionados con una infección microbiana.
- 15 5. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en la eliminación de microorganismos clínicamente latentes relacionados con una infección microbiana.
6. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que la infección es una infección bacteriana.
- 20 7. La combinación para su uso según la reivindicación 6, en la que la infección está producida por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.
8. La combinación para su uso según la reivindicación 7, en la que la infección está producida por *Escherichia coli*.
- 25 9. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de tuberculosis carbunco, abscesos, acné vulgar, actinomicosis, asma, disentería bacilar, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, vaginosis bacteriana, botulismo, úlcera de Buruli, infecciones de huesos y articulaciones, bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, heridas por quemadura, fiebre por arañazo de gato, celulitis, chancro, colangitis, colecistitis, difteria cutánea, fibrosis quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, difteria, caries dental, enfermedades del tracto respiratorio superior, eccema, empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis, epididimitis, epiglotitis, erisipela, erisipelas, erisipeloide, eritrasma, infecciones oculares, furúnculos, vaginosis *Gardnerella*, infecciones gastrointestinales (gastroenteritis), infecciones genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma inguinal, fiebre de Haverhill, quemaduras infectadas, infecciones después de intervenciones dentales, infecciones en la región bucal, infecciones relacionadas con prótesis, abscesos intraabdominales, enfermedad del legionario, lepra, leptospirosis, listeriosis, abscesos hepáticos, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del sistema nervioso, micetoma, nocardiosis, uretritis no específica, oftalmía, osteomielitis, otitis, orquitis, pancreatitis, paroniquia, pelviperitonitis, peritonitis, peritonitis con apendicitis, faringitis, flemones, pinta, peste, derrame pleural, neumonía, infecciones por heridas postoperatorias, gangrena gaseosa postoperatoria, prostatitis, colitis pseudomembranosa, pitacosis, enfisema pulmonar, pielonefritis, pioderma, fiebre Q, fiebre por mordedura de rata, reticulosis, envenenamiento con ricina, enfermedad de Ritter, salmonelosis, salpingitis, artritis septicémica, infecciones septicémicas, septicemia, sinusitis, infecciones cutáneas, sífilis, infecciones sistémicas, amigdalitis, síndrome de choque tóxico, tracoma, tularemia, fiebre tifoidea, tifus, uretritis, infecciones por heridas, pian, aspergilosis, candidiasis, criptococosis, favo, histoplasmosis, intértrigo, mucomicosis, tiña, onicomycosis, pitiriasis versicolor, dermatofitosis y esporotricosis; o infecciones causadas por SASM, SARM, *Staph. epidermidis*, *Strept. agalactiae*, *Strept. pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilis influenzae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.
- 45

Figura 1

Actividad bactericida de suloctidil y mefloquina contra *Pseudomonas aeruginosa* en fase estacionaria

