(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 685 222**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012 E 12186239 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2596783**

(54) Título: **Composición farmacéutica para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas y su procedimiento de producción**

(30) Prioridad:

22.11.2011 RU 2011147170

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2018

(73) Titular/es:

LIMONOV, VIKTOR LVOVICH (100.0%)
C/. Dr. Mitjavila, 12-14, Edif. Bronze 1r B
AD500 Andorra la Vella, AD

(72) Inventor/es:

LIMONOV, VIKTOR LVOVICH;
GAIDUL, KONSTANTIN VALENTINOVICH y
DUSHKIN, ALEKSANDR VALEREVICH

(74) Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

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 para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas y su procedimiento de producción

[0001] Esta invención se refiere a preparaciones farmacéuticas adecuadas para preparar disoluciones de formas inyectables de productos farmacéuticos antimicrobianos y a las tecnologías para su composición; puede usarse en medicina y en veterinaria para el tratamiento de enfermedades infecciosas inflamatorias de diferente etiología, así como en la industria farmacéutica para la producción de sustancias y formas farmacéuticas finales.

[0002] Tradicionalmente, durante muchas décadas en la práctica clínica, para preparar disoluciones de la mayoría de las preparaciones antimicrobianas (antibacterianas y antifúngicas) para inyecciones intravenosas e infusiones de las mismas, los ingredientes usados fundamentalmente han sido agua para inyecciones e infusiones, una disolución de cloruro de sodio al 0,9 %, una disolución de dextrosa (glucosa) al 5 %, con menor frecuencia una disolución de cloruro de sodio al 0,45 %, disoluciones de dextrosa al 2 % y al 10 %, la disolución de Ringer, la disolución de Ringer con lactato, disoluciones de cloruro de potasio y de cloruro de sodio para infusiones intravenosas y algunas otras que, por sí mismas, no tienen ninguna acción antimicrobiana ni tienen ninguna acción potenciadora de la eficacia terapéutica de los productos farmacéuticos antimicrobianos [1].

[0003] Debido a este hecho y teniendo en cuenta que actualmente numerosas cepas microbianas de importancia clínica han adquirido una resistencia más o menos expresada a muchas preparaciones antimicrobianas, la elaboración de nuevas estrategias originales con el fin de mejorar la actividad antimicrobiana y la eficacia clínica de numerosos productos antibacterianos y antifúngicos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas inflamatorias es la tarea urgente de la farmacología experimental y la medicina práctica modernas.

[0004] A lo largo de los últimos años, se ha descubierto que el uso de diversas nanopartículas como vehículos para la administración de diferentes antibióticos directamente a las células del sistema inmunitario que proporcionan la protección contra infecciones del organismo (macrófagos) con el fin de aumentar la concentración intracelular de estas preparaciones y, por consiguiente, intensificar sus propiedades antimicrobianas (lo que es especialmente importante con respecto a los microorganismos persistentes en estas células: clamidias, micoplasmas, micobacterias, etc.), así como de estimular la actividad antibacteriana de los macrófagos y su reclutamiento adicional hacia los tejidos infectados, es una tendencia muy prometedora en el desarrollo de nuevas tecnologías farmacéuticas y nuevos procedimientos eficientes del tratamiento antibiótico [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

[0005] El objetivo de la presente invención es elaborar composiciones farmacéuticas para preparar disoluciones de infusión de formas inyectables pulverizadas de preparaciones antimicrobianas a base de cloruro de sodio, dextrosa y sílice coloidal (CS), que tengan una acción potenciadora de la eficacia terapéutica de las preparaciones antibacterianas y antifúngicas en comparación con los disolventes tradicionales (agua para inyecciones, una disolución de cloruro de sodio al 0,9 %, una disolución de dextrosa al 5 %, la disolución de Ringer y otros, que se consideran como prototipos en la presente invención), y el procedimiento para la producción de las mismas.

[0006] El resultado técnico alcanzado durante la realización de esta invención es la intensificación de la eficacia terapéutica de formas parenterales de preparaciones antibacterianas y antifúngicas con el uso de nanopartículas y micropartículas de sílice coloidal.

[0007] Las nanopartículas y micropartículas de sílice coloidal, caracterizadas por las propiedades farmacológicamente beneficiosas de biocompatibilidad, biodistribución, biodegradación y baja toxicidad, son capaces, durante la administración por vía parenteral, de servir como vehículos de antibióticos para su administración intracelular a los macrófagos que están concentrados en los tejidos inflamatorios en los pulmones, el hígado, los riñones, el bazo, los ganglios linfáticos, el corazón, la piel, la vejiga y otros órganos de mamíferos (lo que aumenta considerablemente la concentración de los antibióticos a nivel intracelular y en los tejidos infectados del cuerpo) y aumentar considerablemente la actividad antimicrobiana de estas células de los sistemas inmunitarios (en particular, por medio de la estimulación de la generación de óxido nítrico y la activación del proceso de fagocitosis), lo que aumenta significativamente el efecto terapéutico de los productos farmacéuticos antibacterianos y antifúngicos [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

[0008] Este problema se ha solucionado con un grupo de invenciones mediante la creación de una composición farmacéutica para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antibacterianas y

antifúngicas según se reivindica en las reivindicaciones adjuntas 1 a 8.

Primera variante

[0009] Composición farmacéutica para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas solubles en agua estéril para inyecciones y disoluciones de cloruro de sodio al 0,45 % y al 0,9 %, caracterizada porque se prepara en forma de polvo y contiene cloruro de sodio y sílice coloidal en la relación ponderal de 4,5 o 9: (1-5), respectivamente.

[0010] El nuevo modo de producción de esta composición farmacéutica ha sido elaborado para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas, incluido el mezclado de cloruro con otros componentes, y se distingue por el hecho de que el cloruro de sodio en polvo se mezcla con la sílice coloidal pulverulenta en una relación ponderal de 4,5 o 9: (1-5), respectivamente, y la mezcla obtenida se somete a un tratamiento mecánico mediante impacto y acción abrasiva sobre la sustancia para al menos duplicar la fracción másica de las partículas finamente dispersas (menores de 5 µm) de sílice coloidal.

[0011] Con el fin de preparar disoluciones de infusión con el uso de la composición farmacéutica propuesta, una dosis individual del polvo seco de la preparación antimicrobiana (soluble en agua para inyecciones) indicada en las instrucciones de uso de dicha preparación se disuelve en 10 ml del agua para inyecciones y después el volumen total de la disolución derivada se transfiere al vial con el polvo seco de la composición farmacéutica indicada anteriormente y se agita vigorosamente durante 2 o 3 minutos, después de lo cual, la suspensión obtenida que consta de la disolución de la preparación antimicrobiana y la composición farmacéutica se disuelve adicionalmente en 50-100-200 ml de la disolución de cloruro de sodio al 0,45 % o al 0,9 % (dependiendo del contenido de la composición) y se inyecta por vía intravenosa como infusión de acuerdo con los requisitos indicados en las instrucciones de uso de la preparación antimicrobiana.

Segunda variante

[0012] Composición farmacéutica para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas solubles en agua estéril para inyecciones y disoluciones de dextrosa al 2 % y al 5 %, caracterizada porque está en forma de polvo y contiene dextrosa y sílice coloidal en la relación ponderal de 20 o 50: (1-5), respectivamente.

[0013] El procedimiento para la producción de la composición farmacéutica para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas, que comprende el mezclado de dextrosa con otros componentes, se caracteriza porque la dextrosa en forma de polvo se mezcla con la sílice coloidal pulverulenta en la relación ponderal entre dextrosa y sílice coloidal de 20 o 50: (1-5), respectivamente, y la mezcla obtenida se trata mecánicamente mediante impacto y acción abrasiva hasta que la fracción másica de las partículas finamente dispersas (menores de 5 µm) de la sílice coloidal al menos se duplica.

[0014] Para la preparación de disoluciones de infusión con el uso de la composición farmacéutica propuesta, la dosis individual del polvo seco de la preparación antimicrobiana (soluble en agua para inyecciones) indicada en las instrucciones de uso de dicha preparación se disuelve en 10 ml del agua para inyecciones, después de lo cual, el volumen total de la disolución obtenida se transfiere al vial con el polvo seco de la composición farmacéutica indicada anteriormente y se agita vigorosamente durante 2 o 3 minutos, después de lo cual, la suspensión obtenida que consta de la disolución de la preparación antimicrobiana y la composición farmacéutica se disuelve adicionalmente en 50-100-200 ml de la disolución de dextrosa al 2 % o al 5 % (dependiendo del contenido de la composición) y se inyecta por vía intravenosa como infusión de acuerdo con los requisitos indicados en la información de prescripción de la preparación antimicrobiana.

[0015] La eficacia terapéutica de las preparaciones antimicrobianas cuando se usa la composición farmacéutica propuesta aumenta si la mezcla obtenida (cloruro de sodio + sílice coloidal o dextrosa + sílice coloidal) se somete a un tratamiento mecánico mediante impacto y acción abrasiva, de manera que el contenido de las partículas de sílice coloidal con un tamaño ≤ 5 µm sea de al menos el 35 %.

[0016] Para la preparación de las composiciones farmacéuticas, se usó polvo cristalino de cloruro de sodio y polvo cristalino de dextrosa de aplicación farmacéutica, proporcionados por el productor ruso de productos farmacéuticos “ABOLmed” LLC, junto con las preparaciones antimicrobianas (amoxicilina + clavulanato, aztreonam, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona + sulbactam, cefepima, meropenem, sulfato de amicacina,

azitromicina, vancomicina, capreomicina, fosfomicina y voriconazol). Como sílice coloidal, se usó AEROSIL 200 (nombre genérico: sílice coloidal) de aplicación farmacéutica, producida por “Evonik Degussa Corporation” (Alemania), que consta de nanopartículas de sílice no porosas de forma redondeada (diámetro medio de 7-40 nm) agrupadas en micropartículas de forma irregular de un tamaño < 100 µm.

[0017] La elección de la elaboración de la composición se basa en el fenómeno de la sorción recíproca de las moléculas de las preparaciones antibacterianas y antifúngicas por nanopartículas y micropartículas de sílice coloidal y la disminución del tamaño de las micropartículas de sílice coloidal en el caso de la activación mecánica de las mezclas de las mismas con el polvo cristalino de cloruro de sodio y el polvo cristalino de dextrosa mediante impacto mecánico intensivo y acción abrasiva.

[0018] La adición de la sílice coloidal a las composiciones propuestas en las relaciones ponderales indicadas se definió experimentalmente en ratones de laboratorio siguiendo el criterio de la máxima acción potenciadora de la eficacia terapéutica de las preparaciones antimicrobianas con la mínima probabilidad de efectos secundarios.

[0019] El procedimiento reivindicado para la producción de las composiciones farmacéuticas anteriores por medio de la activación mecánica de la mezcla en polvo de cloruro de sodio o dextrosa con sílice coloidal mediante impacto y frotación mecánicos intensivos permite, en comparación con otros medios conocidos, aumentar la proporción de las partículas finas de sílice coloidal con un tamaño ≤ 5 µm sobre las que se adsorben las moléculas de las preparaciones microbianas y que son fagocitadas activamente por macrófagos [18].

[0020] Con este fin, la mezcla de los agentes indicados (cloruro de sodio + sílice coloidal o dextrosa + sílice coloidal) se someten a una activación mecánica mediante impacto intensivo y acción abrasiva hasta que la relación ponderal de la fracción de polvo fino (≤ 5 µm) de sílice coloidal al menos se duplica.

[0021] Las composiciones farmacéuticas en polvo obtenidas se usan para la producción de disoluciones de infusión que constan de partículas finas de sílice coloidal con las moléculas de diversas preparaciones antimicrobianas adsorbidas inversamente sobre su superficie, solubles en el agua estéril para inyecciones.

[0022] Para obtener las composiciones se usó una estrategia mecanoquímica, consistente en el tratamiento de la mezcla de los ingredientes sólidos mediante impacto mecánico intensivo, es decir, presión y cizallamiento llevados a cabo preferentemente en diversos molinos que ejecutan acciones de impacto y rozamiento sobre sustancias. La mezcla de sustancias sólidas en polvo (cloruro de sodio + sílice coloidal o dextrosa + sílice coloidal) se somete a activación mecánica en molinos de tambor. El modo usado para la obtención de los compuestos permite alcanzar la total homogeneidad de los componentes en polvo, en comparación con mezclas obtenidas por mezclado simple de los componentes o por evaporación de sus disoluciones y, como resultado, asegura una alta actividad farmacológica de la composición farmacéutica.

[0023] Como criterio cuantitativo de la mínima dosis requerida de acción mecánica, es conveniente usar el procedimiento de la granulometría de la suspensión de la composición obtenida. En este caso, es necesario que el contenido en peso de las partículas de sílice coloidal que no exceden los 5 µm, que puede medirse mediante fotometría láser, al menos se duplique. El tratamiento mecánico de los compuestos en polvo se lleva a cabo en molinos rotatorios, vibratorios o planetarios. Como elementos de molienda es posible usar bolas, pivotes, etc.

[0024] Los ensayos farmacológicos de las composiciones obtenidas en animales de laboratorio (ratones) han demostrado que la composición declarada producida por los medios declarados tiene una acción potenciadora expresa sobre la eficacia terapéutica de las preparaciones antimicrobianas (antibacterianas y antifúngicas) en el tratamiento de la septicemia bacteriana inducida por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, así como la septicemia micótica inducida por *Candida albicans*, en comparación con los disolventes habituales de los medicamentos antimicrobianos.

[0025] Por lo tanto, el uso de las composiciones farmacéuticas declaradas y su procedimiento de producción proporcionan las ventajas siguientes:

1) un aumento clínicamente significativo de la eficacia y calidad del tratamiento antimicrobiano de enfermedades contagiosas e inflamatorias malignas y una disminución de la mortalidad;

2) seguridad ecológica, ausencia de residuos y rentabilidad de la tecnología de la producción farmacéutica.

[0026] La invención reivindicada se ilustra mediante los ejemplos listados a continuación.

Ejemplo 1. Producción de la composición sólida de NaCl: sílice coloidal

[0027] La mezcla de cloruro de sodio y sílice coloidal en las relaciones ponderales de 4,5:1, 4,5:2, 4,5:5, 9:1, 9:2 y 9:5 se trató durante 1, 2 o 4 horas en el molino rotatorio de tambor.

[0028] El análisis del contenido granulométrico de suspensiones acuosas de las partículas de la sílice coloidal inicial, así como de diferentes variaciones de composiciones con NaCl se llevó a cabo en el analizador láser de dimensiones de partículas Microsizer 201a producido por "VA Instalt", Rusia. Una cantidad de 1 g a 5 g del polvo de examen se colocó en el módulo de preparación de muestras (volumen líquido de 150 cm^3), en cantidad suficiente para alcanzar el 70-75 % de transmisión óptica a través de la cubeta. La medición se llevó a cabo después de mezclar durante uno o dos minutos con el tratamiento simultáneo de la suspensión para la destrucción de aglomeraciones. El tratamiento de los datos se llevó a cabo de acuerdo con el programa de cálculo integrado en el analizador. Los resultados se presentaron en forma de histogramas de la distribución del peso según las dimensiones de las partículas.

[0029] Para determinar la cantidad de las preparaciones antimicrobianas sorbida por las partículas de sílice coloidal, se disolvieron 0,5 g de una sustancia antibiótica (en materia activa) en 5 cm^3 de agua para inyecciones. A continuación, se suspendió en la disolución de antibiótico recién preparada una cantidad conocida de una composición seca de NaCl: sílice coloidal y la suspensión obtenida se centrifugó durante 30 minutos a una velocidad de 12 000 rpm, el sobrenadante se descartó cuidadosamente y el residuo de sílice coloidal se suspendió de nuevo en la misma cantidad de agua para inyecciones. La concentración de antibiótico desorbido en la fase acuosa se determinó por la técnica de HPLC. A continuación, se repitió el procedimiento de precipitación y suspensión. La cantidad del antibiótico sorbido se calculó a partir del total determinado de la cantidad de antibiótico desorbido del residuo de sílice coloidal.

[0030] Los datos obtenidos de la composición granulométrica y la tasa de sorción se muestran en la tabla 1. Como se concluye de los datos obtenidos, las condiciones elegidas para producir la composición reivindicada permiten al menos duplicar la proporción de la fracción de polvo fino de sílice coloidal (con partículas de tamaño ≤ 5 µm) y conseguir un grado de unión de las moléculas de las preparaciones antimicrobianas a las partículas de sílice coloidal de al menos el 40 %.

Tabla 1

Datos granulométricos de suspensiones acuosas de la composición y disoluciones de preparaciones antimicrobianas producidas con el uso de la composición; tasa de sorción de la preparación por partículas de sílice coloidal		
Contenido de la composición y disoluciones de preparaciones antimicrobianas	Tamaño y contenido en % de las partículas de sílice coloidal % ≤ 5 µm	Tasa de sorción de la preparación antimicrobiana por las partículas de sílice coloidal (%)
Sílice coloidal inicial	15,2	-
NaCl: sílice coloidal (4,5:1; activación mecánica 1 hora)	38,5	-
NaCl: sílice coloidal (4,5:2; activación mecánica 2 horas)	41,3	-
NaCl: sílice coloidal (4,5:5; activación mecánica 4 horas)	39,2	-
NaCl: sílice coloidal (9:1; activación mecánica 1 hora)	37,7	-
NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	43,9	-
NaCl: sílice coloidal (9:5; activación mecánica 4 horas)	35,8	-
Ceftriaxona/NaCl: sílice coloidal (4,5:1; activación mecánica 1 hora)	43,5	45,3
Ceftriaxona/NaCl: sílice coloidal (4,5:2; activación mecánica 2 horas)	45,4	47,8

Ceftriaxona/NaCl: sílice coloidal (4,5:5; activación mecánica 4 horas)	42,1	49,5
Cefotaxima/NaCl: sílice coloidal (9:1; activación mecánica 1 hora)	37,8	41,6
Cefotaxima/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	41,2	51,4
Cefotaxima/NaCl: sílice coloidal (9:5; activación mecánica 2 horas)	36,7	46,3
Cefepima/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	38,3	44,5
Sulfato de amicacina/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	40,2	43,7
Azitromicina/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	39,1	51,9
Vancomicina/NaCl: sílice coloidal (9:5; activación mecánica 2 horas)	42,9	50,6
Meropenem/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	36,7	43,9
Voriconazol/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	37,5	41,7
Capreomicina/NaCl: sílice coloidal (9:5; activación mecánica 2 horas)	40,1	49,9

Ejemplo 2. Producción de la composición sólida de dextrosa: sílice coloidal

[0031] Dextrosa: sílice coloidal. La mezcla de dextrosa y sílice coloidal en las relaciones ponderales de 20:1, 20:2, 20:5, 50:1, 50:2 y 50:5 se procesó durante 1, 2 o 4 horas en el molino rotatorio de tambor.

[0032] La medición del contenido granulométrico de las suspensiones acuosas de la sílice coloidal y la tasa de sorción de los antibióticos se llevaron a cabo siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1. Los datos obtenidos se muestran en la tabla 2. De los datos se concluye que el procedimiento reivindicado para la preparación de la composición ofrecida también permite al menos duplicar la proporción de la fracción de polvo fino de sílice coloidal (con partículas de tamaño ≤ 5 µm) y asegurar que el grado de unión de las moléculas de las preparaciones antimicrobianas a las partículas de sílice coloidal es de al menos el 40 %.

Tabla 2

Datos granulométricos de suspensiones acuosas de la composición y disoluciones de preparaciones antimicrobianas producidas con el uso de la composición; tasa de sorción de dichas preparaciones por partículas de sílice coloidal		
Contenido de la composición y disoluciones de preparaciones antimicrobianas	Tamaño y contenido en % de las partículas de sílice coloidal % ≤ 5 µm	Tasa de sorción de la preparación antimicrobiana por las partículas de sílice coloidal (%)
Sílice coloidal inicial	15,2	-
Dextrosa: sílice coloidal (20:1; activación mecánica 1 hora)	39,1	-
Dextrosa: sílice coloidal (20:2; activación mecánica 2 horas)	42,3	-
Dextrosa: sílice coloidal (20:5; activación mecánica 4 horas)	41,2	-
Dextrosa: sílice coloidal (50:1; activación mecánica 1 hora)	42,7	-
Dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	39,9	-
Dextrosa: sílice coloidal (50:5; activación mecánica 4 horas)	40,7	-

Ceftriaxona/dextrosa: sílice coloidal (20:1; activación mecánica 1 hora)	43,5	41,3
Ceftriaxona/dextrosa: sílice coloidal (20:2; activación mecánica 2 horas)	48,4	47,8
Ceftriaxona/dextrosa: sílice coloidal (20:5; activación mecánica 4 horas)	42,1	51,5
Cefotaxima/dextrosa: sílice coloidal (50:1; activación mecánica 1 hora)	41,8	40,6
Cefotaxima/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	44,2	51,4
Cefotaxima/dextrosa: sílice coloidal (50:5; activación mecánica 4 horas)	46,7	66,3
Ceftazidima/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	37,9	47,8
Cefepima/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	42,1	44,9
Azitromicina/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	41,8	55,7
Vancomicina/dextrosa: sílice coloidal (50:5; activación mecánica 2 horas)	36,9	50,9
Meropenem/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	40,5	78,5
Voriconazol/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	35,1	47,1
Sulfato de amicacina/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	43,6	52,3

Ejemplo 3. Determinación de la eficacia terapéutica de preparaciones antimicrobianas cuyas disoluciones (para inyección intravenosa) se preparan con el uso de la composición farmacéutica.

[0033] Se han probado antibióticos betalactámicos (amoxicilina + clavulanato, cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona + sulbactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem), macrólidos (azitromicina), aminoglucósidos (sulfato de amicacina), glucopéptidos (vamcomicina) y un agente antifúngico (voriconazol), así como fosfomicina.

[0034] Con el fin de determinar la eficacia terapéutica de los agentes antimicrobianos, como base, se tomaron modelos experimentales de septicemia y el procedimiento de tratamiento estadístico de los resultados obtenidos (X^2) de acuerdo con [19, 20].

[0035] Microorganismos: *Staphylococcus aureus* (ATCC N.° 25923 F-49), *Escherichia coli* (ATCC N.° 25922 F-50), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC N.° 27853 F-51), *Candida albicans* (ATCC N.° 24433).

[0036] Animales: los experimentos se llevaron a cabo en ratones híbridos (CBA x C_{57}Black/$_6$)CBF_1 de acuerdo con las “Regulations on the work with test animals” (Ministerio de Sanidad de la Unión Soviética, suplemento de la orden n.° 755 del 12.08.1977).

Modelos experimentales de septicemia

[0037] A los ratones se les inyectaron por vía intravenosa 0,8 ml de una suspensión diaria de un cultivo de *P. aeruginosa* en una dosis de 5 x 10^8 UFC/ratón, una suspensión diaria de un cultivo de *S. aureus* en una dosis de 10^{10} UFC/ratón, una suspensión diaria de un cultivo de *E. coli* en una dosis de 8 x 10^8 UFC/ratón o una suspensión diaria de un cultivo de *Candida albicans* en una dosis de 10^{10} UFC/ratón. Al grupo control de ratones se le inyectó la disolución de NaCl al 0,9 % o la disolución de dextrosa al 5 % en la cantidad de 0,8 ml.

[0038] Un día después de la infección, a los ratones de prueba se les inyectaron diariamente durante tres días los germicidas indicados anteriormente disueltos en la disolución de NaCl al 0,9 % o en la disolución de dextrosa al 5 %, así como sus disoluciones preparadas con el uso de la composición farmacéutica (según se

describe anteriormente en este documento).

[0039] Todos los betalactámicos se inyectaron diariamente en la cantidad de 0,2 mg/ratón, el sulfato de amicacina en la cantidad de 2 mg/ratón diarios, la vancomicina en la cantidad de 1 mg/ratón diario, la fosfomicina en la cantidad de 2 mg/ratón diarios y el voriconazol en la cantidad de 0,1 mg/ratón diarios, contenidos en 0,5 ml de disolución. Siguiendo el mismo esquema, al grupo de control se le inyectó la disolución de NaCl al 0,9 % o la disolución de dextrosa al 5 %, así como disoluciones acuosas de las composiciones farmacéuticas en la cantidad de 0,5 ml.

[0040] La eficacia del tratamiento antibacteriano se evaluó a partir del número de ratones supervivientes el séptimo día después de la infección [19, 20].

[0041] Los datos obtenidos mostrados en las tablas 3 y 4 reflejan los resultados de tres experimentos independientes (para la investigación de cada preparación se usaron al menos 30 animales de prueba).

Tabla 3

Eficacia terapéutica de las preparaciones antimicrobianas en el tratamiento de la septicemia (las disoluciones de las preparaciones se prepararon con la composición de NaCl: sílice coloidal)					
Antibióticos probados	Tasa de supervivencia de los ratones el séptimo día de la infección *				X^2
	S. aureus	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*Candida albicans*	
Disolución de NaCl al 0,9 %	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/32)	0 % (0/30)	-
Disolución de NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	0 % (0/30)	0 % (0/34)	0 % (0/32)	0 % (0/31)	-
Amoxicilina + clavulanato/disolución de NaCl al 0,9 %	40,0 % (12/30)	41,9 % (13/31)	-	-**	P < 0,01
Amoxicilina + clavulanato/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	83,9 % (26/31)	83,3 % (25/30)	-	-	
Cefotaxima/disolución de NaCl al 0,9 %	43,7 % (14/32)	37,5 % (12/32)	-	-	P < 0,01
Cefotaxima/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	81,2 % (26/32)	86,7 % (26/30)	-	-	
Cefoperazona + sulbactam/disolución de NaCl al 0,9 %	43,3 % (13/30)	59,3 % (19/32)	46,6 % (14/30)	-	P < 0,01
Cefoperazona + sulbactam/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	80,6 % (25/31)	93,5 % (29/31)	93,3 % (28/30)	-	
Ceftazidima/disolución de NaCl al 0,9 %	38,7 % (12/31)	48,4 % (15/31)	46,7 % (14/30)	-	P < 0,01
Ceftazidima/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	78,1 % (25/32)	90,6 % (29/32)	87,0 % (27/31)	-	
Cefepima/disolución de NaCl al 0,9 %	46,7 % (14/30)	58,1 % (18/31)	51,6 % (16/31)	-	P < 0,01
Cefepima/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	83,3 % (25/30)	93,3 % (28/30)	90,0 % (27/30)	-	
Aztreonam/disolución de NaCl al 0,9 %	-	70,0 % (21/30)	67,7 % (21/31)	-	P < 0,01
Aztreonam/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	-	93,9 % (31/33)	90,3 % (28/31)	-	

Meropenem/disolución de NaCl al 0,9 %	70,9 % (22/31)	73,8 % (31/42)	71,8 % (23/32)	-	P < 0,01
Meropenem/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	90,9 % (30/33)	95,2 % (40/42)	94,1 % (32/34)	-	
Azitromicina/disolución de NaCl al 0,9 %	43,3 % (13/30)	-	-	-	P < 0,01
Azitromicina/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	90,0 % (27/30)	-	-	-	
Vancomicina/disolución de NaCl al 0,9 %	71,4 % (30/42)	-	-	-	P < 0,01
Vancomicina/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	97,5 % (39/40)	-	-	-	
Sulfato de amicacina/disolución de NaCl al 0,9 %	-	48,3 % (15/31)	-	-	P < 0,01
Sulfato de amicacina/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	-	86,6 % (26/30)	-	-	
Fosfomicina/disolución de NaCl al 0,9 %	36,7 % (11/30)	43,3 % (13/30)	30,0 % (9/30)	-	P < 0,01
Fosfomicina/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	83,3 % (25/30)	86,7 % (26/30)	61,3 % (19/31)	-	
Voriconazol/disolución de NaCl al 0,9 %	-	-	-	45,1 % (14/31)	P < 0,01
Voriconazol/NaCl: sílice coloidal (9:2; activación mecánica 2 horas)	-	-	-	90,3 % (28/31)	
* - en % y valores absolutos (tasa de supervivencia/animales infectados) **- las pruebas no se llevaron a cabo					

Tabla 4

Eficacia terapéutica de las preparaciones antimicrobianas en el tratamiento de la septicemia (las disoluciones de las preparaciones se prepararon con la composición de dextrosa: sílice coloidal)					
Antibióticos probados	Tasa de supervivencia de los ratones el séptimo día de la infección *				X^2
	S. aureus	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*Candida albicans*	
Disolución de dextrosa al 5 %	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/32)	0 % (0/30)	-
Disolución de dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	0 % (0/30)	0 % (0/31)	0 % (0/30)	0 % (0/31)	-
Cettriaxona/disolución de dextrosa al 5 %	40,6 % (13/32)	45,2 % (14/31)	-	-**	P < 0,01
Ceftriaxona/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	83,9 % (26/31)	90,0 % (27/30)	-	-	
Cefotaxima/disolución de dextrosa al 5 %	42,8 % (15/35)	43,7% (14/32)	-	-	P < 0,01
Cefotaxima/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	84,4 % (27/32)	81,2 % (26/32)	-	-	
Ceftazidima/disolución de dextrosa al 5 %	40,0 % (12/30)	53,3 % (16/30)	46,8 % (15/32)	-	P < 0,01
Ceftazidima/dextrosa: sílice	86,7 %	93,3 %	87,0 %	-	

coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	(26/30)	(28/30)	(27/31)		
Cefepima/disolución de dextrosa al 5 %	56,7 % (17/30)	54,4 % (17/31)	50,0 % (15/30)	-	P < 0,01
Cefepima/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	90,0 % (27/30)	93,7 % (30/32)	93,5 % (29/31)	-	
Azitromicina/disolución de dextrosa al 5 %	43,3 % (13/30)	-	-	-	P < 0,01
Azitromicina/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	80,6 % (25/31)	-	-	-	
Vancomicina/disolución de dextrosa al 5 %	77,5 % (31/40)	-	-	-	P < 0,01
Vancomicina/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	95,0 % (38/40)	-	-	-	
Meropenem/disolución de dextrosa al 5 %	73,8 % (31/42)	78,0 % (32/41)	74,4 % (32/43)	-	P < 0,01
Meropenem/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	95,1 % (39/41)	95,0 % (38/40)	95,2 % (40/42)	-	
Sulfato de amicacina/disolución de dextrosa al 5 %	-	46,7 % (14/30)	-	-	P < 0,01
Sulfato de amicacina/Dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	-	83,3 % (25/30)	-	-	
Fosfomicina/disolución de dextrosa al 5 %	43,7 % (14/32)	46,7 % (14/30)	35,2% (15/34)	-	P < 0,01
Fosfomicina/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	87,5 % (28/32)	90,0 % (27/30)	85,3 % (29/34)	-	
Voriconazol/disolución de dextrosa al 5 %	-	-	-	46,7 % (14/30)	P < 0,01
Voriconazol/dextrosa: sílice coloidal (50:2; activación mecánica 2 horas)	-	-	-	93,5 % (29/31)	
* - en % y valores absolutos (tasa de supervivencia/animales infectados) **- las pruebas no se llevaron a cabo					

[0042] Como puede observarse en las tablas 3 y 4, todas las composiciones farmacéuticas propuestas para preparar inyecciones de todas las preparaciones antimicrobianas probadas que contenían el polvo finamente disperso de sílice coloidal nanoestructurada, aumentaron fiablemente su eficacia terapéutica en el tratamiento de una septicemia fulminante en los animales de prueba provocada por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*.

[0043] Por lo tanto, sobre la base de los datos obtenidos, puede concluirse que las composiciones farmacéuticas ofrecidas para preparar disoluciones de preparaciones antibacterianas y antifúngicas para infusiones intravenosas (NaCl: sílice coloidal y dextrosa: sílice coloidal) tienen una acción potenciadora clínicamente significativa de su potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades infecciosas inflamatorias, en comparación con los disolventes tradicionales (prototipos de la invención).

Bibliografía utilizada

[0044]

1. Kucers' The use of antibiotics // de M. L. Grauson, S. M. Crowe, J. S. McCarthy y col. 6.ª ed., 2 vol., 3.000 págs. Londres, Reino Unido, Hodder Education/ASM Press, 2010.
2. Abeylath S. C., Turos E. Drug delivery approaches to overcome bacterial resistance to β-lactam antibiotics // Expert Opinion on Drug Delivery. - 2008. - Vol. 5. - Págs. 931-949.
3. Bastus N. G., Sanchez-Tillo E., Pujals S. y col. Peptides conjugated to gold nanoparticles induce macrophage activation // Molecular Immunology. - 2009. - Vol. 46. - Págs. 743-748.
4. Pinto-Alphandary H., Andremont A., Couvreur P. Targeted delivery of antibiotics using liposomes and nanoparticles: research and applications // International Journal of Antimicrobial Agents. - 2000. - Vol. 13. - Págs.155-168.
5. Ulbrich W., Lamprech A. Targeted drug-delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases // Journal Royal Society Interface. - 2010. - Vol. 7, supl. 1. - Págs. S55-S66.
6. Rosemary M. J., MacLaren I., Pradeep T. Investigation of antibacterial properties of ciprofloxacin@SiO2 // Langmuir. - 2006. - Vol. 22. - Págs. 10125-10129.
7. Rai A., Prabhune A., Perry C. C. Antibiotic mediated synthesis of gold nanoparticles with potent antimicrobial activity and their application in antimicrobial coatings // Journal of Materials Chemistry. - 2010. - Vol. 20. - Págs. 6789-6798.
8. Zolnik B. S., Gonzalez-Fernandez A., Sadrieh N., Dobrovolskaia V. Minireview: Nanoparticles and the immune system // Endocrinology. - 2010. - Vol. 151. - Págs. 458-465.
9. Pinto-Alphandary H., Balland O., Laurent M. y col. Intracellular visualization of ampicillin-loaded nanoparticles in peritoneal macrophages infected in vitro with *Salmonella typhimurium* // Pharmaceutical Research. - 1994. - Vol. 11. - Págs. 38-46.
10. Park J-H., Gu L., Maltzahn G. y col. Biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles for in vivo applications // Nature Materials. - 2009. - Vol. 8. - Págs. 331-336.
11. Hetrick E. M., Shin J. H., Stasko N. A. y col. Bactericidal efficacy of nitric oxide-releasing silica nanoparticles // ACS Nano. - 2008. - Vol. 2. - Págs. 235-246.
12. Pernis B. Silica and the immune system // Acta Biomed. - 2005. - Vol. 76, supl. 2.- Págs. 38-44.
13. Tasciotti E., Liu X., Bhavane R. y col. Mesoporous silicon particles as a multistage delivery system for imaging and therapeutic applications // Nature Nanotechnology. - 2008. - Vol. 3. - Págs. 151-157.
14. Seleem M. N., Munusamy P., Ranjan A. y col. Silica-antibiotic hybrid nanoparticles for targeting intracellular pathogens // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2009. - Vol. 53. - Págs. 4270-4274.
15. Chuiko A., Pentyuk A., Shtat'ko E., Chuiko N. Medical aspects of application of highly disperse amorphous silica // Surface Chemistry in Biomedical and Environmental Science. Editada por J. P.Blitz y V. Gun'ko.II. Mathematics, Physics and Chemistry. - 2006. - Vol. 228. - Págs. 191-204.
16. Waters K. M., Masiello L. M., Zangar R. C. y col. Macrophage responses to silica nanoparticles are highly conserved across particle sizes // Toxicological Sciences. - 2009. - Vol.107. - Págs. 553-569.
17. Lucarelli M., Gatti A. M., Savarino G. y col. Innate defence functions of macrophages can be biased by nanosized ceramic and metallic particles // European Cytokine Network. - 2004. - Vol. 15. - Págs. 339-346.
18. Hamilton R. F., Thakur S. A., Mayfair J. K., Holian A. MARCO mediates silica uptake and toxicity in alveolar macrophages from C57BL/6 mice // Journal Biological Chemistry. - 2006. - Vol. 281. - Págs. 34218-34226.
19. Eckhardt C., Fickweiler K., Schaumann R. y col. Therapeutic efficacy of moxifloxacin in a murine model of severe systemic mixed infection with *E. coli* and *B. fragilis* // Anaerobe. - 2003. - Vol. 9. - Págs. 157-160.
20. Schaumann R., Blatz R., Beer J. y col. Effect of moxifloxacin versus imipenem/cilastatin treatment on the mortality of mice infected intravenously with different strains of *Bacteroides fragilis* and *Escherichia coli* // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. - 2004. - Vol. 53. - Págs. 318-324.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en polvo para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas solubles en agua estéril para inyecciones y disoluciones del cloruro de sodio al 0,45 % y al 0,9 %, **caracterizada porque** la composición en polvo comprende cloruro de sodio en polvo y un polvo activado mecanoquímicamente de sílice coloidal y cloruro de sodio, donde el cloruro de sodio y la sílice coloidal están en una relación ponderal de 4,5:1 a 4,5:5 o 9:1 a 9:5, respectivamente, y el polvo activado mecanoquímicamente se activa mediante impacto mecánico intensivo y acción abrasiva y comprende al menos el 35 % de partículas de sílice coloidal con un tamaño ≤ 5 µm.

2. Una composición en polvo para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas solubles en agua estéril para inyecciones y disoluciones del dextrosa al 2 % y al 5 %, **caracterizada porque** la composición en polvo comprende dextrosa en forma de polvo y un polvo activado mecanoquímicamente de sílice coloidal y dextrosa, donde la dextrosa y la sílice coloidal están en una relación ponderal de 20:1 a 20:5 o 50:1 a 50:5, respectivamente, y el polvo activado mecanoquímicamente se activa mediante impacto mecánico intensivo y acción abrasiva y comprende al menos el 35 % de partículas de sílice coloidal con un tamaño ≤ 5 µm.

3. Composición en polvo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** la sílice coloidal consta de nanopartículas de sílice con un diámetro medio de 7 nm a 40 nm agrupadas en micropartículas con un tamaño inferior a 100 µm.

4. Un procedimiento para producir una composición en polvo para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas, en que dicho procedimiento incluye el mezclado de cloruro de sodio con otros componentes, **caracterizado porque** el cloruro de sodio en forma de polvo se mezcla con sílice coloidal pulverulenta en una relación ponderal entre el cloruro de sodio y la sílice coloidal de 4,5:1 a 4,5:5 o 9:1 a 9:5, respectivamente, y la mezcla obtenida se activa mecánicamente mediante impacto y acción abrasiva hasta que la fracción másica de las partículas finamente dispersas de sílice coloidal al menos se duplica, y de este modo comprende al menos el 35 % de partículas de sílice coloidal con un tamaño ≤ 5 µm, para proporcionar la composición en polvo que comprende un polvo activado mecanoquímicamente de sílice coloidal mezclada con cloruro de sodio en polvo.

5. Un procedimiento para producir una composición en polvo para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas, en que dicho procedimiento incluye el mezclado de dextrosa con otros componentes, **caracterizado porque** la dextrosa en forma de polvo se mezcla con sílice coloidal pulverulenta en una relación ponderal entre la dextrosa y la sílice coloidal de 20:1 a 20:5 o 50:1 a 50:5, respectivamente, y la mezcla obtenida se activa mecánicamente mediante impacto y acción abrasiva hasta que la fracción másica de las partículas finamente dispersas de sílice coloidal al menos se duplica, y de este modo comprende al menos el 35 % de partículas de sílice coloidal con un tamaño ≤ 5 µm, para proporcionar la composición en polvo que comprende un polvo activado mecanoquímicamente de sílice coloidal mezclada con dextrosa en polvo.

6. Procedimiento para producir una composición en polvo para la preparación de disoluciones de infusión de preparaciones antimicrobianas de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, **caracterizado porque** la sílice coloidal consta de nanopartículas de sílice con un diámetro medio de 7 nm a 40 nm agrupadas en micropartículas con un tamaño inferior a 100 µm.

7. Un procedimiento para preparar una disolución de infusión de preparaciones antimicrobianas con el uso de una composición en polvo que comprende cloruro de sodio en polvo o dextrosa en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el procedimiento comprende:

- seleccionar un agente antimicrobiano para su inyección en un mamífero, en que el agente antimicrobiano está en forma seca;
- disolver el agente antimicrobiano en agua estéril para proporcionar una disolución antimicrobiana;
- mezclar la disolución antimicrobiana con la composición en polvo mediante agitado vigoroso parta proporcionar una disolución antimicrobiana para infusión; y
- diluir la disolución de infusión antimicrobiana preparada en 50-200 ml de una disolución de cloruro de sodio al 0,45 % o al 0,9 %, respectivamente, o en 50-200 ml de una disolución de dextrosa al 2 % o al 5 %, respectivamente, según si la composición en polvo comprende cloruro de sodio en polvo o dextrosa en polvo, respectivamente, para proporcionar una preparación de una disolución de infusión antimicrobiana lista para usar.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** la preparación de la disolución de infusión antimicrobiana lista para usar comprende al menos el 40 % del agente antimicrobiano sorbido en el polvo de sílice coloidal activado mecanoquímicamente.