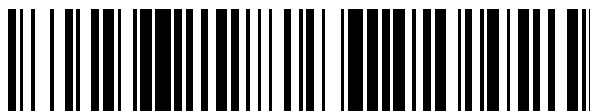


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 695**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2014** **E 14306230 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 2979694**

54 Título: **Ácido dimercaptosuccínico para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2019

73 Titular/es:
UNIVERSITÉ DE FRIBOURG (100.0%)
Av. Europe 20
1700 Fribourg, CH

72 Inventor/es:
NORDMANN, PATRICE;
POIREL, LAURENT y
GIRLICH, DELPHINE

74 Agente/Representante:
VEIGA SERRANO, Mikel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 704 695 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

Ácido dimercaptosuccínico para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a compuestos de ácido succínico, es decir, ácido dimercaptosuccínico, para su uso en un método de tratamiento de una infección bacteriana, tal como se define en las presentes reivindicaciones.

10 Estado de la técnica

La quimioterapia antibacteriana actual para el tratamiento de bacterias resistentes a múltiples a fármacos se está volviendo cada vez más inadecuada debido al aumento de la resistencia clínica, relacionada principalmente con la propagación de los genes que codifican la resistencia a la β -lactama. Las β -lactamas comprenden penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactamas, todas compartiendo en común un anillo de β -lactama sometido a tensión que actúa como sustrato suicida, acilando las enzimas transpeptidasas fundamentales implicadas en la formación de la pared celular. Los carbapenemas que, hasta ahora, fueron los antibióticos más eficaces para el tratamiento de infecciones gramnegativas, se están volviendo cada vez más ineficaces. Los carbapenemas disponibles clínicamente en todo el mundo son, en su mayoría, imipenem, ertapenem y meropenem. Entre los antibióticos de la β -lactama, estos poseen el espectro de actividad más amplio. Aquellas carbapenemasas son proteínas que degradan no solo los carbapenemas sino también muchas otras moléculas de las β -lactamas. Su espectro exacto de actividad depende de su estructura.

Se han indicado tres clases principales de carbapenemasas clínicamente significativas, es decir, las enzimas de clase A, D y B de Ambler. Las enzimas de clase A y D de Ambler son proteínas serina, mientras que las enzimas de clase B son metaloenzimas.

Las enzimas anteriores se denominan metalo- β -lactamasas (MBL) porque estas usan catálisis de iones de cinc y agua en lugar de una serina activa para hidrolizar el anillo de la β -lactama de moléculas de la β -lactama. Se conoce una gran diversidad de MBL, que incluye, en particular, NDM, VIM, IMP, SPM, GIM, AIM y SIM. Esas MBL comparten una gran cantidad de motivos conservados, pero, por lo demás, muestran una diversidad de secuencias significativa y, por tanto, se han clasificado en tres subclases: la subclase B1 incluye BclI de *Bacillus cereus*, CfiA de *Bacteroides fragilis*, IMP-1 y VIM-1 de *Pseudomonas aeruginosa*, NDM-1 y parientes (diez variantes identificadas hasta ahora) de *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *blaB* de *Chryseobacterium meningosepticum*; la subclase B2 consiste esencialmente en enzimas de cepas de *Aeromonas* y la subclase B3 incluye enzimas, tales como la enzima L1 de *Stenotrophomonas maltophilia*, junto con GOB-1 de *Chryseobacterium meningosepticum*. Las enzimas NDM y VIM se han vuelto importantes para los patógenos amenazantes, mientras que las otras MBL se están propagando de manera relativamente local. También se han identificado varias MBL como factores naturales de resistencia a los carbapenemas, tales como en *Stenotrophomonas maltophilia* (otra especie gramnegativa) y en *Flavobacterium* sp.

Las enzimas de tipo IMP se indicaron por primera vez en las *Enterobacteriaceae* y las *Pseudomonas aeruginosa* en Asia (Japón). Entonces, las enzimas de tipo IMP y VIM se han identificado en todo el mundo, incluso en Europa. La VIM-2 se ha identificado, en particular, en las *P. aeruginosa*, en las que sigue siendo, en la actualidad, la carbapenemasa más ampliamente distribuida. Desde 2008, las enzimas NDM están surgiendo en la línea frontal de la escena de resistencia a los antibióticos. La metalo- β -lactamasa de NDM-1 de Nueva Delhi se identificó por primera vez en un aislado de las vías urinarias de *K. pneumoniae* de un paciente sueco que se había hospitalizado en Nueva Delhi en 2008. Posteriormente, la propagación de los productores de la NDM en todo el mundo se ha identificado rápidamente. En la actualidad, varias regiones se pueden considerar como endémicas para los productores de la NDM, tales como el subcontinente indio, la península árabe, el Medio Oriente y los estados balcánicos. Los genes de tipo *bla*_{NDM} se han identificado no solo en las *Enterobacteriaceae*, sino también en las *A. baumannii* y las *P. aeruginosa* en aislados clínicos y medioambientales.

La actividad hidrolítica de las metaloenzimas incluye todas las β -lactamas, excepto la aztreonam. Sin embargo, muchos de los productores de la MBL también son resistentes a la aztreonam, puesto que la mayoría de esos productores poseen mecanismos adicionales de resistencia a las β -lactamas.

Se conocen diez alelos del gen *bla*_{NDM} que comparten el 99,4 % de identidad de aminoácidos. Algunas proteínas NDM (NDM-4, NDM-7) tienen actividad hidrolítica extendida hacia los carbapenemas, en comparación con la proteína NDM-1 de referencia. De manera similar, se conoce un total de 39 variantes diferentes de VIM.

Los fármacos de último recurso para el tratamiento de infecciones debidas a los productores de la carbapenemasa incluyen polimixinas (tales como colistina), tigeciclina, fosfomicina y, rara vez, varios aminoglicósidos. Estas opciones, en general, están limitadas por una falta de datos clínicos sobre la eficacia, así como por las preocupaciones sobre la farmacocinética y la toxicidad de varias de esas moléculas.

La colistina es uno de los agentes de primera línea para el tratamiento de esas infecciones. Aunque se introdujo en la

década de 1950, se abandonó su uso por los aminoglicósidos. Muchos datos sobre la seguridad y la eficacia de la colistina se basan, por lo tanto, en estudios anteriores. La neurotoxicidad y la nefrotoxicidad son las dos preocupaciones principales con la colistina. El problema de la dosificación no se ha aclarado por completo y ya se han indicado brotes de productores de las carbapenemasas resistentes a la colistina en las enterobacterias.

5 La tigeciclina es un antibiótico nuevo de la clase de tetraciclina. Al igual que la colistina, no existe ninguna forma oral de este antibiótico para las infecciones sistémicas. El principal efecto secundario de la tigeciclina es la náusea, pero se ha indicado pancreatitis. La eficacia de la tigeciclina está limitada por las indicaciones recientes de resistencia adquirida *in vivo* y difusión de tejido débil (riñón y orina). Por lo tanto, no se recomienda para el tratamiento de la neumonía y las infecciones de las vías urinarias.

10 La fosfomicina tiene una actividad limitada contra las infecciones sistémicas gramnegativas. Además, solo su fórmula oral está disponible en muchos países, incluyendo EE. UU.

15 La adición de un inhibidor de la β -lactamasa a un antibiótico de la β -lactama es un procedimiento altamente validado y exitoso en el mercado para "rescatar" un antibiótico que falla ante la resistencia emergente y también para extender el espectro de actividad a especies bacterianas que originalmente no son susceptibles al compuesto original. Se halló que tales combinaciones son activas contra muchas β -lactamasas de clase A (amoxicilina/clavulanato ticarcilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam). Los intentos por descubrir un fármaco inhibidor de la MBL que pueda usarse de manera segura en humanos han fallado. La mayoría de los inhibidores de la MBL conocidos contienen un resto de unión a cinc, tales como las narilsulfonilhidrazonas, los ácidos tiomandélicos o las tiosemicarbazidas. Se logró la inhibición de la MBL, pero una selectividad insuficiente y unas propiedades farmacológicas insuficientes impidieron la sinergia antimicrobiana *in vitro* con un carbapenema. Se han identificado inhibidores de varias MBL en el grupo de los ácidos dicarboxílicos, tales como los ácidos succínicos, maleicos y ftálicos. Sobre la base de una matriz de ácido dicarboxílico, se mostró que estos se unían al átomo de cinc en el sitio activo de la IMP-1. Uno de esos compuestos, que es ME1071, un derivado de ácido maleico, ha completado los ensayos clínicos de la Fase I. El ME1071 muestra una afinidad de 10 a 100 veces mayor que el Imipenem o Biapenem para la IMP-1 y VIM-2. Sin embargo, Recientemente, se indicó que la afinidad del ME1071 con la NDM-1 es considerablemente más débil ($K_i = 24$ mM).

20 No se dispone de un tratamiento eficaz para el tratamiento de las bacterias gramnegativas que producen carbapenemasas. Por lo tanto, el fin de la presente invención es contribuir al desarrollo de antibióticos para el tratamiento de las infecciones debidas a las bacterias resistentes a múltiples fármacos que producen β -lactamasas, en particular, las carbapenemasas de la clase de metalo-enzima.

35 Objeto de la invención

40 El ácido dimercaptosuccínico (DMSA), es el compuesto con la fórmula $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{SH})-\text{CH}(\text{SH})-\text{CO}_2\text{H}$. Este tiene dos carbonos asimétricos y puede existir como tres estereoisómeros diferentes. Los isómeros 2S,3S y 2R,3R son un par de enantiómeros, mientras que el isómero 2R,3S es un compuesto meso. El isómero meso se usa como agente quelante. El ácido dimercaptosuccínico se usa en el campo farmacéutico como tratamiento para la toxicidad por metales pesados.

45 SIEMANN STEFAN Y COL.: "Thiols as classical and slow-binding inhibitors of IMP-1 and other binuclear metallo- beta-lactamasas.", BIOCHEMISTRY 18 FEB 2003, vol. 42, n.º 6, desvelan tioles, tales como ácido dimercaptosuccínico (DMSA) 20 microM, que inhiben la IMP-1 de *Pseudomonas aeruginosa*.

50 Los inventores hallaron que el ácido dimercaptosuccínico posee propiedades farmacológicas originales muy útiles; este está dotado, en particular, de propiedades de inhibidor de la β -lactamasa notables, más particularmente, de propiedades de inhibidor de la carbapenemasa notables. Por consiguiente, el DMSA es capaz de inhibir la inactivación de los antibióticos de la beta-lactama, de tal manera que dichos antibióticos recuperen las propiedades antibacterianas.

55 Estas propiedades se ilustran más adelante en la sección experimental. Estas justifican el uso del ácido dimercaptosuccínico (DMSA), como β -lactamasa, más particularmente, como fármacos inhibidores de la carbapenemasa en la antibioterapia.

60 Por consiguiente, la presente invención se refiere al ácido dimercaptosuccínico (DMSA) para su uso en un método de tratamiento de infecciones bacterianas y, más particularmente, en un método de tratamiento de infecciones debidas a las bacterias resistentes a múltiples fármacos que producen carbapenemasas de la clase de metalo-enzima.

65 La divulgación también se refiere al uso del ácido dimercaptosuccínico para la fabricación de un medicamento para su uso como inhibidor de la β -lactamasa o en un método de tratamiento de infecciones bacterianas y, más particularmente, en un método de tratamiento de infecciones debidas a las bacterias resistentes a múltiples fármacos que producen β -lactamasas, más particularmente, que producen carbapenemasas de la clase MBL. Las especies bacterianas que serán diana como productores de la MBL son, en particular, las *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y

Acinetobacter baumannii.

5 El DMSA se usa preferentemente en un método de tratamiento de infecciones debidas a las bacterias resistentes a múltiples fármacos que producen carbapenemasas de la clase metalo-enzima.

Por supuesto, el ácido dimercaptosuccínico se podría usar en relación con un compuesto antibiótico de la β -lactama adecuado, de manera secuencial o, preferentemente, de manera simultánea.

10 La presente divulgación se refiere, adicionalmente, a un método para la inhibición de las β -lactamasas de bacterias en animales de sangre caliente, que comprende administrar a los animales de sangre caliente una cantidad eficaz de inhibidor de la β -lactamasa del ácido dimercaptosuccínico, más preferentemente, la forma meso del ácido dimercaptosuccínico.

15 La divulgación se refiere, adicionalmente, a un método para el tratamiento de una infección por bacterias que producen la β -lactamasa en animales de sangre caliente, en particular, una infección debida a las bacterias resistentes a múltiples fármacos que producen β -lactamasas, más particularmente, que producen carbapenemasas de la clase de metalo-enzima en animales de sangre caliente, que comprende administrar a los animales de sangre caliente una cantidad eficaz de inhibidor de la β -lactamasa del ácido dimercaptosuccínico y un compuesto antibiótico de la β -
20 lactama sensible a la β -lactamasa.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral, por vía rectal, preferentemente por vía parenteral y la dosis diaria habitual es de 30 mg/kg.

25 Por ejemplo, la administración intravenosa de 30 mg/kg diarios de DMSA puede resultar útil para el tratamiento de una septicemia debida a las *Klebsiella pneumoniae* usando imipenem (2 g diarios) como molécula compañera de la β -lactama.

30 El compuesto antibiótico y el DMSA se pueden administrar por separado o en una composición farmacéutica individual.

Estas propiedades también justifican el uso del ácido dimercaptosuccínico en una composición farmacéutica que comprende, adicionalmente, un compuesto antibiótico sensible a la β -lactamasa.

35 Las composiciones farmacéuticas antibióticas de la divulgación están compuestas de una cantidad eficaz del ácido dimercaptosuccínico, preferentemente DMSA, más preferentemente la forma meso de DMSA, un compuesto antibiótico de la β -lactama sensible a la β -lactamasa y, opcionalmente, pero preferentemente, un vehículo o excipiente farmacéutico inerte. Las composiciones pueden estar, por ejemplo, en la forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o soluciones o suspensiones inyectables.

40 Los ejemplos de excipientes adecuados son el talco, la goma arábica, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos y no acuosos, las sustancias grasas de origen animal o vegetal, los derivados de parafina, los glicoles, los diversos conservantes y agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes.

45 El DMSA se puede formular, en particular, para su administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua). Los principios activos se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas de infusión de pequeños volúmenes o en recipientes de múltiples dosis con o sin un conservante añadido. Las formas farmacéuticas adecuadas comprenden suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos oleosos o no acuosos incluyen propileno glicol, polietileno glicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo) y pueden contener agentes adyuvantes, tales como agentes conservantes,
50 emulsionantes o de suspensión, humectantes, estabilizantes y/o dispersantes. Los principios activos también pueden estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante la liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, tal como agua estéril sin pirógenos.

55 Las composiciones farmacéuticas antibióticas de la invención son útiles, por ejemplo, en el tratamiento curativo de infecciones resistentes a múltiples fármacos por bacterias, tales como las enterobacterias (tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*) y los no fermentadores gramnegativos (tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*).

60 La dosis habitual, que varía en función del sujeto y la infección en cuestión, depende de la naturaleza y la cantidad del compuesto antibiótico (imipenem - meropenem- ertapenem- biapenem - doripenem).

65 Entre las composiciones farmacéuticas preferidas de la divulgación están aquellas en las que el DMSA se asocia a uno o más compuestos antibióticos de la β -lactama sensibles a la β -lactamasa, preferentemente uno o más

carbapenemas, más preferentemente uno o más de los siguientes compuestos antibióticos:

- 5 - imipenem
- meropenem
- ertapenem
- biapenem
- doripenem
- panipenem
- razupenem
- 10 - tebipenem
- lenapenem
- tomopenem, preferentemente
- imipenem
- meropenem
- 15 - ertapenem
- biapenem o
- doripenem
- panipenem, más preferentemente
- imipenem o
- 20 - ertapenem.

Cualquier otra molécula de la β -lactama puede estar asociada al DMSA, tal como las carboxipenicilinas (ticarcilina,...), ureido-penicilinas (piperacilina...) o cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima, cefepima, ceftiroma, ceftriaxona) o moxalactama o aztreonam con o sin un carbapenema.

25 Además, para lograr un efecto potenciado, el DMSA y las combinaciones anteriores de moléculas de la β -lactama con el DMSA se pueden asociar, adicionalmente, a un compuesto quelante poliácido, preferentemente un compuesto poliacético, particularmente un ácido etilendiaminatetraacético, abreviado como EDTA. Los compuestos quelantes se usan preferentemente como conjugados, tales como etilendiaminotetraacetato de calcio.

30 La presente divulgación también se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica descrita anteriormente, caracterizado por que, de acuerdo con los métodos *per se* conocidos, el ingrediente antibiótico y el DMSA se mezclan con excipientes aceptables opcionales, particularmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 Tal como se ha mencionado anteriormente, en la presente invención, se prefiere el ácido dimercaptosuccínico, particularmente su forma meso.

Descripción detallada de la invención

40 El alcance de la invención se puede entender mejor mediante la referencia a los ejemplos proporcionados a continuación, cuyo objetivo es explicar las ventajas de la invención.

Ejemplos

45 EJEMPLO 1: Comprimidos

Se prepararon comprimidos que contenían 400 mg de ácido meso dimercaptosuccínico, 500 mg de imipenem y suficiente excipiente de lactosa, almidón, talco y estearato de magnesio para obtener un peso final de 2 g.

50 EJEMPLO 2: Comprimidos

Se prepararon comprimidos que contenían 400 mg de ácido meso dimercaptosuccínico, 500 mg de ertapenem y suficiente excipiente de lactosa, almidón, talco y estearato de magnesio para obtener un peso final de 2 g.

55 EJEMPLO 3: Polvo para inyecciones parenterales

Se prepararon viales que contenían 400 mg de ácido meso dimercaptosuccínico y 500 mg de imipenem. Se proporcionó un disolvente acuoso en un vial separado.

60 DATOS EXPERIMENTALES

El DMSA y MSA se evaluaron como inhibidores de las MBL usando un panel de cepas que producían la mayoría de las carbapenemasas clínicamente significativas del grupo de metalo-enzima.

65 Las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) de los carbapenemas se determinaron *in vitro* con cepas (de referencia y clínicas) que producían los tres tipos principales de carbapenemasas de clase B, que son IMP, VIM y NDM, con o

sin EDTA y DMSA.

5 Las propiedades inhibitoras del DMSA y EDTA también se compararon *in vitro* mediante espectrofotometría UV usando la proteína de la NDM-1 purificada y carbapenemas como sustratos. TOP10 pCR2.1-(PNDM-1-*bla*NDM-1-*ble*MBL) de *E. coli*, que expresa el gen *bla*NDM-1 con su promotor original (PNDM-1) clonado en un plásmido multicopia pTOPO y expresado en la cepa de referencia TOP10 de *E. coli* (Dortet y col. 2012), se usó para ensayos preliminares con el fin de determinar la mayor eficacia del DMSA que se active contra los productores de la NDM.

10 Las MIC de imipenem se determinó para TOP10 pCR2.1-(PNDM-1-*bla*NDM-1-*ble*MBL) de *E. coli* en presencia de 0, 0,01, 0,1 o 1 mg/ml de EDTA de Ca o DMSA mediante el uso del método de microdilución en caldo en medio mínimo de M9CA complementado con cinc (SD7025, Euromedex, Francia). El medio mínimo de M9CA se usó preferentemente en el caldo Mueller Hinton convencional con el fin de determinar de manera precisa la concentración de cinc en el caldo (ZnSO₄, Sigma Aldrich, Francia) de 5 µg/ml (concentración final).

15 Se preparó una solución madre de DMSA 100 mM (Sigma Aldrich, Francia) (pH 5,0) en NaOH 0,2 M, tal como se recomienda (Maiorino y col. 1990), y el pH se neutralizó hasta pH 7,0 con NaHCO₃ Na₂Ca-EDTA (Sigma Aldrich, Francia) disuelto en agua.

20 La determinación de los valores de MIC de imipenem para TOP10 pCR2.1-(PNDM-1- *bla*NDM-1-*ble*MBL) de *E. coli* mostró que la eficacia de inhibición máxima se obtuvo con 1 mg/ml de DMSA (disminuyéndose la MIC de imipenem de 12 a 0,2 µg/ml).

Tabla 1

Agente quelante de metal (mg/ml)	MIC de imipenem (µg/ml)
DMSA 0	12
DMSA 0,01	12
DMSA 0,1	12
DMSA 1	0,2

25 Un mg/ml de DMSA corresponde a 5000 µM. Las concentraciones en plasma de DMSA indicadas alcanzan aproximadamente 100 µM (Bradberry y Vale, 2009; Asiedu y col. 1995) después de una dosis oral individual de (10 mg). Sin embargo, (i) la administración IV de DMSA proporcionaría concentraciones de DMSA mucho más altas en el suero y (ii) la mayor parte del DMSA se excreta en la orina y se transforma *in vivo* en residuos de cisteína-DMSA (Bradberry y Vale, 2009).

30 La inhibición de la NDM-1 por el DMSA se evaluó sobre una fracción purificada de la NDM-1, obtenida tal como se ha descrito anteriormente para la NDM-4 (Nordmann y col. 2012) con imipenem 100 µM como sustrato. La concentración del DMSA que suprime el 50 % de la actividad hidrolítica de la NDM-1 (CI₅₀) se halló que era de 1 mM.

35 A continuación, la concentración del DMSA se eligió para la determinación de los valores de MIC de imipenem y ertapenem para 29 aislados enterobacterianos con diversos niveles de MIC de carbapenemas, poseyendo todos esos aislados genes de la β-lactamasa caracterizados al nivel molecular. Los resultados se indican en la Tabla 2.

40 Las cepas fueron de la siguiente manera: productores de la VIM (n=10), productores de la IMP (n=9), productores de la NDM-1 (n=10). La concentración seleccionada del DMSA fue 10 veces (0,3 mM) y 100 veces (3 mM) mayor que la concentración sérica máxima humana después de la administración oral (Asiedu y col., 1995) y la de EDTA de Ca se analizó a la concentración fija de 0,2 mM (Tabla 2). Las MIC de los carbapenemas variaron ampliamente entre los aislados que producían un mismo tipo de carbapenemasa. El DMSA a 3 mM disminuyó las MIC de imipenem y ertapenem de los productores de tipo IMP (el 100 % de los aislados sometidos a ensayo) y los productores de tipo VIM (del 70 al 80 % de los aislados sometidos a ensayo). El DMSA a 3 mM redujo las MIC de ertapenem de los productores de tipo NDM para el 50 % de los aislados sometidos a ensayo, pero no afectó de manera significativa a los valores de MIC de imipenem para esos aislados. La concentración más baja del DMSA sometido a ensayo (0,3 mM) disminuyó las MIC de los carbapenemas para la mayoría de los aislados de producción de tipo IMP, pero no para esos que producían otras MBL (Tabla 2).

50

ES 2 704 695 T3

Tabla 2

Cepas	contenido de beta-lactamasa						
		IPM	IPM + DMSA 0,3 mM	IPM + DMSA 3 mM	ETP	ETP+ DMSA 0,3 mM	ETP+ DMSA 3 mM
0709124 de <i>K.p.</i>	IMP-1b + TEM-15	32	2	1	32	8	0,06
6852 de <i>K.p.</i>	IMP-1 + SHV-5	>32	32	1	>32	>32	16
1108013 de <i>E. coli</i>	IMP-1 + TEM-1	4	1	0,25	32	1	0,12
JAP de <i>E. coli</i>	IMP-1	0,25	0,25	0,25	0,5	0,12	0,03
1008186 de <i>E. cloacae</i>	IMP-1	16	2	2	32	32	2
1008183 de <i>E. cloacae</i>	IMP-1	8	2	2	8	1	0,25
1008085 de <i>E. cloacae</i>	IMP-1	2	0,12	0,25	8	2	1
TAW de <i>K.p.</i>	IMP-8 + SHV-5	4	1	1	0,5	0,12	0,12
TAW de <i>E. cloacae</i>	IMP-8	4	2	1	4	2	0,25
ROUM de <i>K.p.</i>	VIM	32	32	16	>32	> 32	4
1008077 de <i>E. coli</i>	VIM-1 + TEM-3	32	32	16	>32	32	2
0404018 de <i>E. coli</i>	VIM-1 + CMY-6	4	4	2	4	2	0,12
MAD de <i>E. coli</i>	VIM-1 + CTX-M-3	0,25	0,25	0,06	0,25	0,12	0,06
1008029 de <i>E. cloacae</i>	VIM-1 + CTX-M-3	16	16	4	>32	>32	32
396715 de <i>E. cloacae</i>	VIM-1	4	4	2	2	2	0,5
MIG de <i>C. freundii</i>	VIM-2 + TEM-1 + OXA-9 + OXA-10	1	0,5	1	2	2	2
IBIS de <i>E. coli</i>	VIM-4	1	1	1	2	1	0,12
KOW3 de <i>E. cloacae</i>	VIM-1 + CTX-M-15+ TEM-1 + SHV-31	32	32	8	>32	>32	32
DIH de <i>E. coli</i>	VIM-19	16	8	4	8	16	2
OMA1 de <i>K.p.</i>	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15+ SHV-28 + OXA-1 + OXA-9	32	>32	32	>32	>32	>32
KIE de <i>K.p.</i>	NDM-1 + SHV-38 + CMY-16 + OXA-10	4	4	4	4	4	1
RIC de <i>E. coli</i>	NDM-1 + CMY-16 + OXA-1 + OXA-10	4	4	4	8	8	0,5
IR5 de <i>E. coli</i>	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15	2	2	1	32	16	4

Cepas	contenido de beta-lactamasa						
		IPM	IPM + DMSA 0,3 mM	IPM + DMSA 3 mM	ETP	ETP+ DMSA 0,3 mM	ETP+ DMSA 3 mM
ALL de <i>E. coli</i>	NDM-1 + TEM-1 + CTX- M-15 + OXA-1 + OXA-2	1	1	0,5	16	16	2
BOUN de <i>E. coli</i>	NDM-4 + OXA-1	2	2	1	16	16	4
FEK de <i>E. coli</i>	NDM-4 + NDM-4 + OXA- 1 + CTX-M-15	32	32	8	>32	>32	>32
405 de <i>E. coli</i>	NDM-5 + TEM-1 + CTX- M-15	32	16	8	>32	>32	>32
162 de <i>E. coli</i>	NDM-5 + TEM-1 + CTX- M-15	32	32	32	>32	>32	>32
COUP de <i>E. coli</i>	NDM-7 + OXA-1 + CTX- M-15	2	2	2	32	32	16

Abreviaturas: K.p.= *K. pneumoniae*, IMP= imipenem; ETP= ertapenem; DMSA= ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico, los nombres en negrita corresponden a esas MBL.

El DMSA redujo las MIC de ertapenem para las bacterias que producían la NDM-1, aunque el efecto de sinergia fue más débil que el observado en las bacterias que producían la IMP y las MBL de tipo VIM. Además, se estudió la eficacia del DMSA y MSA en relación con el meropenem que mostró resultados incluso más alentadores (Tabla 3).

5

MIC del meropenem con o sin DMSA o MSA

Tabla 3

	MIC de meropenem (µg/ml)		
		DMSA	MSA
NDM KIE de <i>Kp</i>	4	0,5	0,19
NDM IND de <i>Kp</i>	4	4	1
NDM CHAN de <i>E. coli</i>	3	2	0,12
NDM FEK de <i>E. coli</i>	6	4	0,25
NDM pCR2.1 de <i>E. coli</i>	> 32	8	1
VIM KOW1 de <i>Kp</i>	> 32	32	1,5
VIM KOW7 de <i>E. coli</i>	0,5	0,25	0,03
C3 KPC-3 de <i>Kp</i>	> 32	> 32	> 32

El DMSA y el MSA se usaron a una concentración de 3 mM cada uno. Se usó un control negativo como cepa KpC3 que producía la KPC de la no metalo carbapenemasa

10

En conclusión, el DMSA permite el tratamiento de infecciones en mamíferos, particularmente en humanos, debidas a las bacterias que producen al menos varios tipos de metalo-β-lactamasas.

15

Los compuestos DMSA o MSA, tal como se muestran en las Tablas 2/3, tienen el efecto de recuperar las actividades antibacterianas de imipenem y ertapenem contra las bacterias productoras de la MBL, cuya terapia hasta ahora se ha considerado difícil en el campo médico. Por tanto, el DMSA y MSA son útiles como inhibidores de la MBL para la combinación con fármacos de la β-lactama.

REIVINDICACIONES

1. Ácido dimercaptosuccínico (DMSA) para su uso en un método para el tratamiento de una infección bacteriana debida a una o más bacterias resistentes a múltiples fármacos que producen carbapenemasas de la clase de metalo-enzima, en el que el DMSA se administra a una dosis de 30 mg/kg.
2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto es la forma meso del ácido dimercaptosuccínico.