

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 294**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2014 PCT/GB2014/050878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147405**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2014 E 14714773 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2976084**

54 Título: **Combinación que comprende zidovudina y polimixina**

30 Prioridad:

22.03.2013 GB 201305277

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

23.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HU, YANMIN y
COATES, PROFESSOR ANTHONY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 795 294 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 que comprende zidovudina y polimixina

5 La presente invención se refiere a una combinación que comprende zidovudina y una polimixina seleccionada de colistina y polimixina B, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de una infección por bacterias Gram negativas.

10 Antes de la introducción de los antibióticos, los pacientes que padecen de infecciones microbianas agudas (por ejemplo, tuberculosis o neumonía) tenían una baja probabilidad de supervivencia. Por ejemplo, la mortalidad por tuberculosis fue de alrededor del 50%. Aunque la introducción de agentes antimicrobianos en las décadas de 1940 y 1950 cambió rápidamente esta imagen, las bacterias respondieron ganando resistencia progresivamente a los antibióticos de uso común. Ahora, todos los países del mundo tienen bacterias resistentes a los antibióticos. De hecho, más del 70% de las bacterias que dan lugar a infecciones adquiridas en el hospital en los EE. UU. resisten al menos uno de los principales agentes antimicrobianos que generalmente se usan para combatir infecciones (Nature Reviews, Drug Discovery, 1, 895-910 (2002)).

20 Una forma 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 una nueva clase de antibióticos comercializados durante más de 37 años. Además, incluso el desarrollo de nuevas clases de antibióticos proporciona solo una solución temporal, y de hecho ya hay informes de resistencia de ciertas bacterias al linezolid (Lancet, 357, 1179 (2001) and Lancet, 358, 207-208 (2001)).

25 A fin de desarrollar soluciones a largo plazo para el problema de la resistencia bacteriana, está claro que se requieren enfoques alternativos. Dicho enfoque alternativo es minimizar, en la medida de lo posible, las oportunidades que se brindan a las bacterias para desarrollar resistencia a los antibióticos importantes. De este modo, las estrategias que se pueden adoptar incluyen limitar el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones no agudas, así como controlar qué antibióticos se administran a los animales para promover el crecimiento.

30 Sin embargo, para abordar el problema de manera más eficaz, es necesario comprender los mecanismos reales por los cuales las bacterias generan resistencia a los agentes antibióticos. Hacer esto requiere primero una consideración de cómo funcionan los agentes antibióticos actuales para matar las bacterias.

35 Los agentes antimicrobianos se dirigen a 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 amplia gama de objetivos, tal como la ADN girasa (quinolonas) y la síntesis de proteínas (por ejemplo, macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas y oxazolidinonas). El rango de organismos contra los cuales los agentes antimicrobianos son efectivos varía, dependiendo de qué organismos dependen en gran medida de las etapas metabólicas que se inhiben. Además, el efecto sobre las bacterias puede variar desde una mera inhibición del crecimiento (esto es, un efecto bacteriostático, como se ve con agentes tal como las tetraciclinas) hasta la destrucción completa (esto es, un efecto bactericida, como se ve, por ejemplo, con penicilina).

45 Las bacterias han estado creciendo en la tierra durante más de 3 mil millones de años y, en ese tiempo, han necesitado responder a un gran número de tensiones ambientales. Por lo tanto, quizás no sea sorprendente que las bacterias hayan desarrollado una variedad aparentemente inagotable de mecanismos por los cuales pueden responder al estrés metabólico que les imponen los agentes antibióticos. De hecho, los mecanismos por 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 omisión de las etapas inhibidas. Sin embargo, se ha observado que la tasa de resistencia que emerge a un agente en particular varía ampliamente, dependiendo de factores como el mecanismo de acción del agente, si el modo de matar del agente depende del tiempo o la concentración, la potencia contra la población de bacterias y la magnitud y duración de la concentración sérica disponible.

50 Se ha propuesto (Science, 264, 388-393 (1994)) que los agentes que se dirigen a enzimas individuales (por ejemplo, rifampicina) son los más propensos al desarrollo de resistencia. Además, cuanto más tiempo estén en contacto los niveles subóptimos de agente antimicrobiano con la bacteria, más probable será la aparición de resistencia.

55 Además, ahora se sabe que muchas infecciones microbianas incluyen subpoblaciones de bacterias que son fenotípicamente resistentes a los 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) and Trends in Microbiology, 13, 34-40 (2005)). Parece haber varios tipos de tales bacterias fenotípicamente resistentes, incluidas las persistentes, las bacterias de fase estacionaria, así como las que se encuentran en las profundidades de las biopelículas. Sin embargo, cada uno de estos tipos se caracteriza por su baja tasa 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 tales bacterias.

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

La presencia de bacterias fenotípicamente resistentes en una infección conduce a la necesidad de cursos 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 se pueden convertir 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 abordan este problema eliminando gradualmente las bacterias "latentes" que se convierten en forma "activa".

Sin embargo, tratar con bacterias "latentes" administrando cursos prolongados de 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 luego pueden multiplicarse rápidamente en presencia de concentraciones altas de antimicrobianos.

Los ciclos largos de antimicrobianos son más propensos a fomentar la aparición de resistencia genotípica que los cursos más cortos debido a que las bacterias no multiplicadoras tenderán a sobrevivir y, curiosamente, probablemente tengan una mayor capacidad de mutar a resistencia (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 11736-11740 (1995) J. Bacteriol., 179, 6688-6691 (1997) and Antimicrob. Agents Chemother., 44, 1771-1777 (2000)).

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

Recientemente, se ha informado de un fármaco antirretroviral, siendo la zidovudina activa como antimicrobiano cuando se combina con gentamicina. De este modo, Doléans-Jordheim A. et al., revelaron (Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Oct 30(10):1249-56) que la zidovudina (AZT) tenía un efecto bactericida en algunas enterobacterias, pero podía inducir resistencia en *Escherichia coli*. Estas resistencias se asociaron con diversas modificaciones en el gen de la timidina quinasa. Además, se observó una actividad aditiva o sinérgica entre AZT y los dos antibióticos aminoglucósidos amikacina y gentamicina contra las enterobacterias.

De acuerdo con lo anterior, en una realización de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende zidovudina y una polimixina seleccionada de colistina y polimixina B, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una infección por bacterias Gram negativas, en la que la combinación exhibe actividad antibacteriana sinérgica contra las bacterias Gram negativas en comparación con la administración individual de los componentes de la combinación.

En una realización adicional 7 de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende zidovudina en combinación con una polimixina seleccionada de colistina y polimixina B, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una infección por bacterias Gram negativas, en la que la combinación exhibe actividad antibacteriana sinérgica contra las bacterias Gram negativas en comparación con la administración individual de los componentes de la combinación.

La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que la actividad de las combinaciones descritas en este documento mejora sustancialmente en comparación con cuando se administran solas. Además, sorprendentemente se ha demostrado que las combinaciones exhiben actividad antimicrobiana sinérgica contra la fase logarítmica (esto es, multiplicación) y/o bacterias Gram negativas clínicamente latentes. La sorprendente actividad biológica de las combinaciones de la presente invención ofrece la oportunidad de acortar los regímenes de quimioterapia y puede dar como resultado una reducción en la aparición de resistencia microbiana asociada con el uso de tales combinaciones.

Como se usa en este documento, el término "en combinación con" cubre tanto la administración separada como la secuencial de la zidovudina y la polimixina. Por ejemplo, cuando los agentes se administran secuencialmente, se puede administrar primero la zidovudina o la polimixina. Cuando la administración es simultánea, los agentes se pueden administrar ya sea en la misma composición farmacéutica o en una diferente. La terapia complementaria, esto es, cuando un agente se usa como tratamiento primario y el otro agente se usa para ayudar a ese tratamiento primario, también es una realización de la presente invención.

También se describe en este documento un producto que comprende zidovudina y una polimixina seleccionada de colistina y polimixina B, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección por bacterias Gram negativas.

Las combinaciones de la presente invención se usan para tratar una infección por bacterias Gram negativas. En particular, se pueden usar para matar bacterias multiplicadoras y/o clínicamente latentes asociadas con una infección por bacterias Gram negativas. Por lo tanto, las referencias en este documento al tratamiento de una infección por bacterias Gram negativas incluyen matar bacterias multiplicadoras y/o clínicamente latentes asociadas con tales infecciones. Preferiblemente, las combinaciones de la presente invención se usan para matar bacterias clínicamente latentes asociadas con infecciones por bacterias Gram negativas.

Como se usa en este documento, "matar" significa una pérdida de viabilidad evaluada por la falta de actividad metabólica.

Como se usa en este documento, "bacteria clínicamente latente" significa bacterias que son metabólicamente activas pero que tienen una tasa de crecimiento que está por debajo del umbral de expresión de enfermedades infecciosas. El umbral de expresión de la enfermedad infecciosa se refiere al umbral de la tasa de crecimiento por debajo del cual los síntomas de la enfermedad infecciosa en un huésped están ausentes.

La actividad metabólica de las bacterias clínicamente latentes se puede determinar mediante varios métodos conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo, midiendo los niveles de ARNm en las bacterias o determinando su tasa de absorción de uridina. A este respecto, las bacterias clínicamente latentes, en comparación con las bacterias en condiciones de crecimiento logarítmico (*in vitro* o *in vivo*), poseen niveles reducidos pero aún significativos de:

(I) ARNm (por ejemplo, del 0.0001 al 50%, tal como desde 1 a 30, 5 a 25 o 10 a 20% del nivel de ARNm) y/o

(II) absorción de uridina (por ejemplo, [³H] uridina) (por ejemplo, desde 0.0005 a 50%, tal como desde 1 a 40, 15 a 35 o 20 a 30% del nivel de absorción de [³H] uridina).

Los microorganismos clínicamente latentes poseen por lo general una serie de características identificables. Por ejemplo, pueden ser viables pero no cultivables, esto es, no se pueden detectar por lo general mediante técnicas de cultivo estándar, pero son detectables y cuantificables mediante técnicas tales como el conteo de dilución de caldo, microscopia o técnicas moleculares tales como la reacción en cadena de la polimerasa. Además, los microorganismos clínicamente latentes son fenotípicamente tolerantes y, como tales, son sensibles (en fase logarítmica) a los efectos bioestáticos de los agentes antimicrobianos convencionales (esto es, microorganismos para los cuales la concentración inhibitoria mínima (MIC) de un antimicrobiano convencional es sustancialmente igual) pero poseen disminución drástica de la susceptibilidad a la muerte inducida por fármacos (por ejemplo, microorganismos para los cuales, con cualquier agente antimicrobiano convencional dado, la proporción de concentración microbiocida mínima (por ejemplo concentración bactericida mínima, MBC) a MIC es de 10 o más).

Como se usa en este documento, el término "*microorganismos*" significa bacterias. Las referencias en este documento a "*microbiano*", "*antimicrobiano*" y "*antimicrobianamente*" se interpretarán de acuerdo con lo anterior. Por ejemplo, el término "*microbiano*" significa bacteriano e "*infección microbiana*" significa cualquier infección bacteriana.

Como se usa en este documento, el término "*bacteria*" (y derivados del mismo, tales como "*infección microbiana*") incluye, pero no se limita a, referencias a organismos (o infecciones debidas a organismos) de las siguientes clases y tipos específicos:

Cocos gramnegativos, tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria cinerea*, *Neisseria elongata*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava* y *Neisseria weaveri*;

Enterobacteriaceae, tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter* (por ejemplo, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans* y *Enterobacter cloacae*), *Citrobacter* (tales como *Citrob. freundii* y *Citrob. divernis*), *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*), *Klebsiella* (por ejemplo, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*, *Klebs. ornitholytica*, *Klebs. planticola*, *Klebs. ozaenae*, *Klebs. terrigena*, *Klebs. gran-ulomatis* (*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*);

Helicobacter (por ejemplo, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*);

Acinetobacter (por ejemplo, *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii* y *A. radioresistens*);

Pseudomonas (por ejemplo, *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*), *Ps. alcaligenes*, *Ps. chloro-raphis*, *Ps. fluorescens*, *Ps. luteola*, *Ps. mendocina*, *Ps. monteilii*, *Ps. oryzihabitans*, *Ps. pertucinogena*, *Ps. pseudocaligenes*, *Ps. putida* y *Ps. stutzeri*);

5 *Bacteroides fragilis*;

Mycoplasma (por ejemplo, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium* y *M. urealyticum*):

10 *Mycobacteria* (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*,
Mycobacterium marinum, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*,
Mycobacterium leprae, *Mycobacterium smegmitis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium alvei*, *Mycobacterium asiaticum*,
15 *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 gastri, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium goodii*, *Mycobacterium haemophilum*,
Mycobacterium hassicum, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium heidelbergense*,
20 *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium microgenicum*,
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*);

25 *Haemophilus* (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus parainfluenzae*,
Haemophilus haemolyticus y *Haemophilus parahaemolyticus*);

Actinobacillus (por ejemplo, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinobacillus equuli*, *Actinobacillus hominis*,
Actinobacillus lignieresii, *Actinobacillus suis* y *Actinobacillus ureae*);

30 *Brucella* (por ejemplo, *Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Brucella melitensis* y *Brucella suis*);

Campylobacter (por ejemplo, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* y *Campylobacter fetus*);

35 *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*);

40 *Spirochaetaceae*, 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*,
Treponema pallidum ssp. *pertenue* y *Treponema carateum*);

45 *Pasteurella* (por ejemplo, *Pasteurella aerogenes*, *Pasteurella bettyae*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*,
Pasteurella gallinarum, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella multocida gallicida*, *Pasteurella multocida septica*,
Pasteurella pneumotropica y *Pasteurella stomatis*);

50 *Bordetella* (por ejemplo, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmseii*, *Bordetella parapertussis*,
Bordetella pertussis y *Bordetella trematum*);

Rickettsia (por ejemplo, *Rickettsia* o *Coxiella burnetii*)

55 *Legionella* (por ejemplo, *Legionella anisa*, *Legionella birminghamensis*, *Legionella bozemanii*, *Legionella cincinnatiensis*,
Legionella dumoffii, *Legionella feeleii*, *Legionella gormanii*, *Legionella hackeliae*, *Legionella israelensis*,
Legionella jordani, *Legionella lansingensis*, *Legionella longbeachae*, *Legionella maceachernii*,
Legionella micdadei, *Legionella oakridgensis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella sainthelensi*, *Legionella tucsonensis* y
Legionella wadsworthii);

60 *Moraxella catarrhalis*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Burkholderia cepacia*; *Burkholderia mallei* y *Burkholderia pseudomallei*;
Francisella tularensis;

Gardnerella (por ejemplo, *Gardnerella vaginalis* y *Gardnerella mobiluncus*);

65 *Streptobacillus moniliformis*;

Flavobacteriaceae, tales como Capnocytophaga (por ejemplo, *Capnocytophaga canimorsus*, *Capnocytophaga cynodegmi*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga granulosa*, *Capnocytophaga haemolytica*, *Capnocytophaga ochracea* y *Capnocytophaga sputigena*)

5 *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*)

10

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*)

15

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 zoogloformans*)

20

Porphyromonas (por ejemplo, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Porphyromonas canoris*, *Porphyromonas cansulci*, *Porphyromonas catoniae*, *Porphyromonas circumdentaria*, *Porphyromonas crevioricanis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas gingivicanis*, *Porphyromonas levii* y *Porphyromonas macacae*);

25

Fusobacterium (por ejemplo, *F. gonadiaformans*, *F. mortiferum*, *F. naviforme*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum*, *F. necrophorum fundiliforme*, *F. nucleatum*, *F. nucleatum fusiforme*, *F. nucleatum polymorphum*, *F. nucleatum vincentii*, *F. periodonticum*, *F. russii*, *F. ulcerans* y *F. varium*);

30

Chlamydia (por ejemplo, *Chlamydia trachomatis*); y

Chlamydophila (por ejemplo, *Chlamydophila abortus* (*Chlamydia psittaci*), *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) y *Chlamydophila psittaci* (*Chlamydia psittaci*)).

35

Las bacterias particulares que se pueden tratar usando una combinación de la invención incluyen:

Bacterias Gram negativas: *Enterobacteriaceae*, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo, *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. oxytoca*) y *Proteus* (por ejemplo, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*);

40

Haemophilis influenzae y *Mycobacteria*, tales como *Mycobacterium tuberculosis*.

Las infecciones bacterianas tratadas por las combinaciones descritas en este documento son infecciones Gram negativas.

45

Preferiblemente, la bacteria es *Enterobacteriaceae*, tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo, *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. Oxytoca*) y *Proteus* (por ejemplo, *Pr. Mirabilis*, *Pr. Rettgeri* y *Pr. Vulgaris*). La combinación de la presente invención es particularmente beneficiosa en el tratamiento de bacterias ((M) DR) resistentes a (multi) fármacos. Con respecto a las *Enterobacteriaceae*, la resistencia a los fármacos se acumula con mayor frecuencia en carbapenemasas, esto es, cepas resistentes a carbapenemasas y cepas de "β-lactamasa de espectro extendido" (ESBL), por ejemplo, *Klebs* resistentes a Nueva Delhi Metalo-beta-lactamasa-1 (NDM-1). Neumonía. Más preferiblemente, la infección microbiana tratada es una infección causada por una o más de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* o una de las bacterias del grupo KES (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*). En todas las realizaciones, la terapia de combinación es sinérgica en comparación con la administración individual de los componentes de la combinación.

50

55

Se debe tener en cuenta que, aunque una combinación tal como la reivindicada se puede demostrar inicialmente que es funcional en el tratamiento de cepas (M)DR, se pueden usar en el tratamiento de cepas no resistentes. Esto es especialmente valioso en el contexto de la combinación actualmente reivindicada donde la terapia primaria para *Enterobacteriaceae*, tal como *Escherichia coli*, *Klebsiella* (por ejemplo, *Klebs. pneumoniae* y *Klebs. oxytoca*) y *Proteus* (por ejemplo, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri* y *Pr. vulgaris*) son fármacos antimicrobianos que son caros debido a la protección de patentes vigente. Se cree que el reemplazo de tales fármacos "éticos" por una combinación de antibióticos "genéricos" es beneficioso desde una perspectiva terapéutica, así como desde una perspectiva financiera/económica en momentos en que los gobiernos buscan reducir el coste de la atención médica.

60

65

Las combinaciones de la presente invención se pueden usar para tratar infecciones asociadas con cualquiera de los organismos bacterianos mencionados anteriormente, y en particular se pueden usar para matar bacterias multiplicadoras y/o clínicamente latentes asociadas con dicha infección.

5 Las condiciones particulares que se pueden tratar usando la combinación de la presente invención incluyen las causadas por bacterias Gram negativas tales como tuberculosis (por ejemplo, tuberculosis pulmonar, tuberculosis no pulmonar (tales como glándulas linfáticas de tuberculosis, tuberculosis genitourinaria, tuberculosis de huesos y articulaciones, meningitis tuberculosa) y tuberculosis miliar), abscesos, asma, disentería bacteriana, conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, vaginosis bacteriana, infecciones de huesos y articulaciones, bronquitis (aguda o crónica), brucelosis, quemaduras, fiebre por arañazo de gato, celulitis, chancroide, colangitis, colecistitis, fibrosis quística, cistitis, panbronquiolitis difusa, caries dental, enfermedades del tracto respiratorio superior, empiema, endocarditis, endometritis, fiebre entérica, enteritis, epididimitis, epiglotitis, infecciones oculares, forúnculos, vaginitis de gardnerella, infecciones gastrointestinales (gastroenteritis), infecciones genitales, gingivitis, gonorrea, granuloma inguinal, fiebre de Haverhill, quemaduras infectadas, infecciones después de operaciones dentales, infecciones en la región oral, infecciones asociadas a prótesis, abscesos intraabdominales, enfermedad del legionario, leptospirosis, listeriosis, abscesos hepáticos, enfermedad de Lyme, linfogranuloma venéreo, mastitis, mastoiditis, meningitis e infecciones del sistema nervioso, uretritis no específica, oftalmia (por ejemplo, oftalmia neonatal), osteomielitis, otitis (por ejemplo, otitis externa y otitis media), orquitis, pancreatitis, paroniquia, pelviperitonitis, peritonitis, peritonitis con apendicitis, faringitis, derrame pleural, neumonía, infecciones de heridas postoperatorias, gangrena gaseosa postoperatoria, prostatitis, colitis pseudomembranosa, psitacosis, pielonefritis, fiebre Q, enfermedad de rata, fiebre por mordedura de rata, enfermedad de Ritter, salmonelosis, salpingitis, artritis séptica, infecciones sépticas, septicémica, infecciones sistémicas, amigdalitis, tracoma, fiebre tifoidea, uretritis, infecciones de heridas o infecciones con *Escherichia coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*, *Haemophilis influenzae*, *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*.

25 Se apreciará que las referencias en este documento al "tratamiento" se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos.

30 Los compuestos para su uso de acuerdo con la invención se pueden administrar como la materia prima, pero los ingredientes activos se proporcionan preferiblemente en forma de composiciones farmacéuticas.

Los ingredientes activos se pueden usar como formulaciones separadas o como una formulación combinada única. 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.

35 Las formulaciones de la invención incluyen aquellas apropiadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo, por inyección o por comprimido de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, de depósito e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) o en una forma apropiada para administración por inhalación o administración de insuflación. La ruta de administración más apropiada puede depender de la condición y el trastorno del paciente.

40 Preferiblemente, las composiciones de la invención están formuladas para administración oral o tópica. En una realización preferida, la composición es una crema o un ungüento adaptado para la administración nasal, en particular para la administración a las fosas nasales anteriores.

45 Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams and Wilkins, 21st Edition, (2005). Los métodos apropiados incluyen la etapa de asociar los ingredientes activos con un portador que constituye uno o más excipientes. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada. Se apreciará que cuando los dos ingredientes activos se administran independientemente, cada uno se puede administrar por un medio diferente.

50 Cuando se formulan con excipientes, los ingredientes activos pueden estar presentes en una concentración desde 0.1 a 99.5% (tal como desde 0.5 a 95%) en peso de la mezcla total convenientemente desde 30 a 95% para comprimidos y cápsulas y 0.01 a 50% (tales como desde 3 a 50%) para preparaciones líquidas.

55 Las formulaciones apropiadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables en particular para administración pediátrica), cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo como polvo o gránulos como solución o suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Los ingredientes activos también se pueden presentar en bolo, electuario o pasta.

65

Se puede hacer un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más excipientes. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, polivinilpirrolidona y/o hidroximetilcelulosa), rellenos (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), desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica y/o almidón glicolato sódico) y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina apropiada una mezcla del ingrediente activo en polvo con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o marcar opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación controlada (por ejemplo, liberación retardada, sostenida o pulsada, o una combinación de liberación inmediata y liberación controlada) de los ingredientes activos.

Como alternativa, los ingredientes activos se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Las formulaciones que contienen los ingredientes activos también se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo apropiado antes de su uso. Tales 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 arábiga), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceites comestibles, tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y/o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos y/o ácido sórbico).

Las composiciones tópicas, que son útiles para tratar trastornos de la piel o de membranas accesibles por digitación (tales como la membrana de la boca, la vagina, el cuello uterino, el ano y el recto), incluyen cremas, ungüentos, lociones, aerosoles, geles y soluciones o suspensiones acuosas esterilizadas. Como tales, las composiciones tópicas incluyen aquellas en las que los ingredientes activos se disuelven o dispersan en un vehículo dermatológico conocido en la técnica (por ejemplo, geles acuosos o no acuosos, ungüentos, emulsiones de agua en aceite o aceite en agua). Los componentes de tales portadores pueden comprender agua, soluciones reguladoras acuosas, disolventes no acuosos (tales como etanol, isopropanol, alcohol bencílico, 2-(2-etoxietoxi)etanol, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, glicofuro o glicerol), aceites (por ejemplo, un aceite mineral tal como parafina líquida, triglicéridos naturales o sintéticos tal como Miglyol™ o aceites de silicona tales como dimeticona). Dependiendo, entre otras cosas, de la naturaleza de la formulación, así como de su uso previsto y lugar de aplicación, el vehículo dermatológico empleado puede contener uno o más componentes seleccionados de la siguiente lista: un agente solubilizante o disolvente (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 una sal del mismo) y agente (s) regulador (es) del pH (por ejemplo, una mezcla de sales de fosfato de dihidrógeno y fosfato de hidrógeno, o una mezcla de ácido cítrico y un sal de fosfato de hidrógeno). Las formulaciones tópicas también se pueden formular como un parche transdérmico.

Los métodos de producción de composiciones farmacéuticas tópicas tales como cremas, ungüentos, lociones, aerosoles y soluciones o suspensiones acuosas estériles son bien conocidos en la técnica. Se describen métodos apropiados de preparación de composiciones farmacéuticas tópicas, por ejemplo, en los documentos WO9510999, US 6974585, WO2006048747, así como en documentos citados en cualquiera de estas referencias.

Las composiciones farmacéuticas tópicas según la presente invención se pueden usar para tratar una variedad de trastornos de la piel o de la membrana, tales como infecciones de la piel o membranas (por ejemplo, infecciones de las membranas nasales, axila, ingle, perineo, recto, piel dermatítica, úlceras cutáneas y sitios de inserción de equipos médicos, tales como agujas i.v., catéteres y traqueotomía o sondas de alimentación) con cualquiera de las bacterias descritas anteriormente (por ejemplo, cualquiera de los organismos de *Mycobacteria* o *Pseudomonas* mencionados anteriormente).

Las afecciones bacterianas particulares que se pueden tratar mediante composiciones farmacéuticas tópicas de la presente invención también incluyen las afecciones relacionadas con la piel y la membrana descritas anteriormente, así como: rosácea (que incluye rosácea eritematotelangiectásica, rosácea papulopustular, rosácea fitysa y rosácea ocular) foliculitis del jacuzzi; síndrome de la uña verde; espiroquetas; fascitis necrotizante; infecciones micobacterianas de la piel (tales como lupus vulgaris, escrofuloderma, tuberculosis verrugosa, tuberculides, eritema nudoso, eritema indurado, manifestaciones cutáneas de lepra tuberculoide, o lepra lepromatosa, eritema nudoso leproso, infecciones cutáneas 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 piscina (o pecera), linfadenitis y úlcera de Buruli (úlcera de Bairnsdale, úlcera de Searles, úlcera de Kakerifu o úlcera de Toro), así como quemaduras infectadas, abrasiones y heridas en la piel.

Las composiciones para su uso según la invención se pueden presentar en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen los ingredientes activos. El paquete puede, por ejemplo, comprender papel de aluminio o plástico, tal como un blíster. Cuando las composiciones están destinadas a la administración como dos composiciones separadas, estas se pueden presentar en forma de un paquete doble.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden prescribir al paciente en "paquetes de pacientes" que contienen todo el curso del tratamiento en un solo paquete, generalmente un paquete de ampolla. Los paquetes de pacientes tienen una ventaja sobre las recetas médicas tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro de los pacientes de un producto farmacéutico de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al inserto del paquete contenido en el paquete del paciente, que normalmente falta en las recetas médicas tradicionales. Se ha demostrado que la inclusión del prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

La administración de la combinación de la invención por medio de un único paquete de paciente, o paquetes de paciente de cada composición, que incluye un prospecto que dirige al paciente al uso correcto de la invención es una característica deseable de esta invención.

De acuerdo con lo anterior, se describe en este documento un paquete de pacientes que comprende al menos un ingrediente activo de la combinación de acuerdo con la invención y un inserto de información que contiene instrucciones sobre el uso de la combinación de la invención.

Las dosis y formulaciones apropiadas para la administración de colistina se describen en la etiqueta del producto para Colomycin® que se puede encontrar en <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6301/SPC/Colomycin+Tablets/>

Las dosis y formulaciones apropiadas para la administración de zidovudina se describen en la etiqueta del producto para la solución o cápsulas orales Retrovir® que se puede encontrar en <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12444/SPC/Retrovir+250mg+Capsules/>

La ruta de administración y dosificación de polimixina B generalmente es determinada por el médico administrador. Por lo general, la polimixina B se administra por vía tópica, intramuscular, intravenosa, intratecal u oftálmica, dependiendo de la naturaleza de la infección bacteriana.

La cantidad de ingredientes activos requeridos para su uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se va a tratar y la edad y afección del paciente, y finalmente quedará a criterio del médico o veterinario asistente. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el tratamiento humano en adultos estarán por lo general en el intervalo de 0.02 a 5000 mg por día, preferiblemente de 1 a 1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

Pruebas biológicas

Los procedimientos de prueba que se pueden emplear para determinar la actividad biológica (por ejemplo, bactericida o antimicrobiana) de los ingredientes activos incluyen los conocidos para los expertos en el arte para determinar:

(a) actividad bactericida contra bacterias clínicamente latentes y

(b) actividad antimicrobiana contra bacterias de fase logarítmica.

En relación al apartado (a) anterior, los métodos para determinar la actividad contra bacterias clínicamente latentes incluyen una determinación, en condiciones conocidas para los expertos en el arte (tales como las descritas en Nature Reviews, Drug Discovery 1, 895-910 (2002)), de concentración estacionaria mínima ("MSC") o concentración dormicida mínima ("MDC") para un compuesto de prueba.

A modo de ejemplo, el documento WO2000028074 describe un método apropiado de cribado de compuestos para determinar su capacidad para matar 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 matar las bacterias en crecimiento, seleccionando así una subpoblación resistente a los fenotipos

(3) incubar una muestra de la subpoblación fenotípicamente resistente con uno o más compuestos o agentes de prueba y

(4) evaluar cualquier efecto antimicrobiano contra la subpoblación fenotípicamente resistente.

5 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 recaída o aparición de la enfermedad.

10 En relación al apartado (b) anterior, los métodos para determinar la actividad contra las bacterias en fase logarítmica incluyen una determinación, en condiciones estándar (esto es, condiciones conocidas para los expertos en el arte, tales como las descritas en el documento WO 2005014585), de concentración inhibidora mínima ("MIC") o concentración bactericida mínima ("MBC") para un compuesto de prueba. A continuación se describen ejemplos específicos de tales métodos.

15 **Ejemplos**

Ejemplo 1: Actividad *in vitro* de zidovudina combinada con colistina contra la fase logarítmica de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* usando el método de tablero de ajedrez

20 Crecimiento de bacterias

El crecimiento en fase logarítmica de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* se llevó a cabo como se describe en la técnica.

25 Compuestos y Preparación

HT0120663: zidovudina

30 HT0120663 en combinación con colistina contra la fase logarítmica de *Escherichia coli* usando el método de tablero de ajedrez

		HT0120663									
	µg/ml	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	0.03125	0
	8	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37
	4	0.37	0.36	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37
	2	0.37	0.37	0.38	0.37	0.42	0.61	0.62	0.65	0.98	0.57
Colistina	1	0.38	0.37	0.38	0.37	0.59	0.58	0.65	0.77	0.79	1.20
	0.5	0.38	0.37	0.38	0.37	0.62	0.60	0.71	0.80	0.85	1.15
	0.25	0.38	0.37	0.38	0.40	0.43	0.60	0.72	0.81	0.84	1.11
	0.125	0.37	0.37	0.41	0.71	0.50	0.65	0.72	0.75	0.83	1.14
	0	0.38	0.38	0.53	0.76	0.64	0.60	0.70	0.83	0.89	1.15

35 HT0120663; MIC antes de la combinación fue de 4 mg/ml y disminuyó a 1 µg/ml si se combina con 2 µg/ml de colistina.

Colistina: MIC para colistina antes de la combinación fue de 4 µg/ml y se redujo a 0.25 µg/ml cuando se combinó con 2 µg/ml de HT0120663.

40 El índice de FIC es 0.156 que indica una combinación sinérgica.

45 Mediante el uso de las técnicas descritas anteriormente, se determinaron las combinaciones de HT0120663 con colistina mediante análisis de tablero de ajedrez contra 91 bacterias Gram negativas resistentes a los antibióticos, incluyendo las cepas NDM-1. Todas las bacterias fueron seleccionadas entre las bacterias del grupo *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y KES (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*). Los resultados generales se muestran en la tabla;

Actividades de combinación	FICI	HT0120663/colistina
		No de bacterias resistentes a los antibióticos G, incluido NDM-1
sinergia	≤ 0.5	26
sin interacción	$> 0.5 < 4$	65
antagonismo	>4	0

La HT0120663 en combinación con colistina se ha probado contra 91 aislados clínicos resistentes a antibióticos Gram negativos que incluyen 7 cepas de NDM-1 usando el método de tablero de ajedrez. Se observó actividad sinérgica en 26 cepas y no se mostró interacción de la combinación en 65 cepas. No se observó antagonismo.

5

Ejemplo 2

La figura 1 muestra HT0120663 en combinación con Colistina contra *Klebsiella* en fase logarítmica usando la curva de tiempo de muerte.

10

El HT0120663 a 4 $\mu\text{g/ml}$ mostró aproximadamente 1 log de muerte a las 6 horas seguido de un nuevo crecimiento de la bacteria. La colistina a 16 $\mu\text{g/ml}$ mostró inhibición hasta 6 horas. Sin embargo, HT0120663 en combinación con colistina aumentó la actividad bactericida de ambos fármacos y eliminó por completo 10^7 bacterias a las 24 horas, mostrando una actividad sinérgica significativa.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación que comprende zidovudina y una polimixina seleccionada de colistina y polimixina B, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una infección por bacterias Gram negativas, en la que la combinación exhibe actividad antibacteriana sinérgica contra las bacterias Gram negativas en comparación con la administración individual de los componentes de la combinación.
- 10 2. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la polimixina es colistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 3. La combinación para su uso según cualquier reivindicación precedente en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por *Enterobacteriaceae*, *Haemophilis influenzae* o *Mycobacteria*.
- 20 4. La combinación para su uso según la reivindicación 3, en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o una de las bacterias del grupo KES (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*).
- 25 5. La combinación para su uso según la reivindicación 3, en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por *Enterobacteriaceae*.
- 30 6. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por bacterias resistentes a múltiples fármacos.
- 35 7. Una composición farmacéutica que comprende zidovudina en combinación con una polimixina seleccionada de colistina y polimixina B, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una infección por bacterias Gram negativas, en la que la combinación exhibe actividad antibacteriana sinérgica contra las bacterias Gram negativas en comparación con la administración individual de los componentes de la combinación.
- 40 8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que la polimixina es colistina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 u 8 que está formulada para administración oral o tópica.
10. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por *Enterobacteriaceae*, *Haemophilis influenzae* o *Mycobacteria*.
11. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, o una de las bacterias del grupo KES (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*).
12. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por *Enterobacteriaceae*.
13. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que la infección por bacterias Gram negativas es causada por bacterias resistentes a múltiples fármacos.

Figura 1

