



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 654**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02795443 .7**

96 Fecha de presentación : **29.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1458390**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Método para el tratamiento de infecciones bacterianas empleando gemifloxacina o una sal de la misma y un agente antibacteriano carbapenem.**

30 Prioridad: **30.11.2001 US 335131 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **LG Life Sciences Ltd.
LG Twin Tower, East Tower
20, Yoido-dong, Youngdungpo-gu
Seoul 150-010, KR**

72 Inventor/es: **Niconovich, Nancy;
Rittenhouse, Stephen;
McCloskey, Lynn;
Paek, Kyong-Sook y
Kim, Mu-Yong**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 312 654 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

Método para el tratamiento de infecciones bacterianas empleando gemifloxacina o una sal de la misma y un agente antibacteriano carbapenem.

Campo y antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo método para el tratamiento de infecciones bacterianas empleando una combinación de agentes antibacterianos, más en concreto gemifloxacina o una de sus sales, y un agente antibacteriano carbapenem.

La gemifloxacina, [ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico], es un agente antibacteriano fluoroquinolona que presenta una mejor actividad antibacteriana *in vitro* contra bacterias Gram-positivas, manteniendo al mismo tiempo una excelente actividad frente a las bacterias Gram-negativas. Sin implicar o limitarse a una teoría en particular, se cree que la gemifloxacina actúa vía inhibición de las topoisomerasas II y IV bacterianas. La gemifloxacina es altamente selectiva para la topoisomerasa II bacteriana, más que para la topoisomerasa II humana.

La EP 688772 describe nuevos derivados de ácido naftiridin-carboxílico, incluyendo la gemifloxacina. La WO 98/42705 describe mesilatos de gemifloxacina e hidratos del mismo, incluyendo el sesquihidrato.

Todavía existe la necesidad de mejores métodos para el tratamiento de infecciones bacterianas. En concreto las infecciones causadas por la *Pseudomonas aeruginosa* siguen siendo un problema terapéutico. En la práctica clínica, la combinación de un antibiótico β -lactama y de agentes antibacterianos aminoglicósidos ha demostrado tener mayor eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, el aumento de la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* a los aminoglicósidos, unido a su potencial de nefrotoxicidad, evidencia la necesidad de tratamientos alternativos.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una composición para su utilización en un método para el tratamiento de infecciones bacterianas, comprendiendo tal método la administración separada, simultánea o secuencial a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de gemifloxacina, o de una de sus sales, y de un agente antibacteriano carbapenem. El paciente puede ser humano o animal, en una realización preferente se trata de un paciente humano.

Los presentes inventores han descubierto combinaciones de gemifloxacina, o de una de sus sales, y de un agente antibacteriano carbapenem que proporcionan un régimen antibacteriano con un espectro de actividad más amplio que cada agente por separado. En concreto, la presente invención incluye tales combinaciones con actividad sinérgica, en comparación con cada agente por separado, contra varios aislados o cepas de referencia clínica de *Pseudomonas aeruginosa*.

Sales adecuadas de gemifloxacina incluyen aquellas descritas en la WO 98/42705, la EP 688772 y la patente US 5.776.944. En realizaciones concretas, la sal de gemifloxacina se selecciona de entre mesilato e hidratos del mismo, en particular el sesquihidrato que se describe en la WO 98/42705.

Los agentes antibacterianos carbapenem adecuados para su utilización en el método de la invención son bien conocidos en el estado de la técnica e incluyen, por ejemplo, biapenem, imipenem, meropenem y panipenem.

En realizaciones concretas, el agente antibacteriano carbapenem para su utilización en el método de la invención se selecciona de entre meropenem e imipenem, en particular meropenem.

Los agentes antibacterianos carbapenem que se mencionan aquí pueden estar en forma de ácidos libres, de sales farmacéuticamente aceptables o de ésteres hidrolizables *in vivo*.

La gemifloxacina, o una de sus sales, y un antibiótico carbapenem, o una composición que comprende los mismos, puede emplearse de acuerdo con la presente invención para modular el metabolismo de las bacterias (por ejemplo aislados clínicos, bacterias de referencia, bacterias patógenas) y/o para tratar infecciones causadas por tales bacterias. Los aislados clínicos o bacterias de referencia incluyen *Streptococcus pneumoniae* (por ejemplo, ATCC 49619), *Haemophilus influenzae* (por ejemplo ATCC 49247), *Moraxella catarrhalis* (por ejemplo, 1502), *Staphylococcus aureus* (por ejemplo ATCC 29213), *Staphylococcus saprophyticus* (por ejemplo, 662), *Klebsiella pneumoniae* (por ejemplo, E70), *Proteus vulgaris* (por ejemplo, ATCC 13315), *Enterococcus faecalis* (por ejemplo ATCC 29212), *Escherichia coli* (por ejemplo, ATCC 25922) y *Pseudomonas aeruginosa* (por ejemplo, ATCC 27853, 6016, 6156, 6168, P003, 6140 y PA018R).

Realizaciones particulares de la invención incluyen los siguientes regímenes de tratamiento:

- a) gemifloxacina y meropenem para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*; y
- b) gemifloxacina e imipenem para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

ES 2 312 654 T3

La gemifloxacina o una de sus sales y el agente antibacteriano carbapenem se administran en una proporción de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10, en especial de entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5, normalmente de aproximadamente 2:1 p/p, expresada como el peso del ácido libre y de la base libre respectivamente.

5

Convenientemente, la administración es sustancialmente simultánea. Esto se puede conseguir adecuadamente mediante la coadministración de composiciones farmacéuticas individuales que comprenden gemifloxacina, o una de sus sales, y un agente antibacteriano carbapenem. Tales composiciones individuales se pueden proporcionar de manera ventajosa en forma de kit comprendiendo una composición de gemifloxacina o de una de sus sales y una composición de agente antibacteriano carbapenem. Preferentemente, el kit contiene una dosis de gemifloxacina y de agente antibacteriano carbapenem suficiente para una única sesión de terapia contra la infección concreta que se va a tratar, junto con las instrucciones de administración.

10

Por tanto, la presente invención también proporciona un kit de partes para su utilización en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos que comprende una cantidad efectiva desde el punto de vista antibacteriano de (a) una composición farmacéutica que comprende gemifloxacina o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable y (b) una composición farmacéutica que comprende un agente antibacteriano carbapenem y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

Alternativamente, la gemifloxacina o una de sus sales y el agente antibacteriano carbapenem pueden formularse conjuntamente y administrarse en una única composición.

20

Por tanto, en otro aspecto de la presente invención se proporciona además una composición farmacéutica que comprende gemifloxacina o una de sus sales, un agente antibacteriano carbapenem y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

La presente invención también incluye la utilización de gemifloxacina o de una de sus sales en la fabricación de un medicamento para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano carbapenem en el tratamiento de infecciones bacterianas.

30

La invención también proporciona gemifloxacina o una de sus sales en combinación con un agente antibacteriano carbapenem para su utilización en el tratamiento de infecciones bacterianas.

La invención también incluye un método para tratar infecciones bacterianas que comprende la administración a un mamífero que necesite tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de gemifloxacina o de una de sus sales y de un agente antibacteriano carbapenem. En realizaciones preferentes, el tratamiento comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de gemifloxacina o de una de sus sales y de un antibiótico carbapenem, donde la actividad de los antibióticos contra la infección bacteriana es sinérgica.

35

La invención también incluye un método para modular el metabolismo bacteriano, comprendiendo el método poner en contacto las bacterias con una cantidad efectiva desde el punto de vista antibacteriano de gemifloxacina o de una de sus sales y de un antibiótico carbapenem (opcionalmente en la forma de una composición efectiva desde el punto de vista antibacteriano o como kit de composiciones, tal como se describe aquí). Convenientemente, la modulación del metabolismo comprende inhibir de manera adecuada el crecimiento de las bacterias o eliminarlas. Convenientemente, el contacto con las bacterias puede comprender la etapa de introducir los antibióticos, la composición o el kit que los comprende en un mamífero. En realizaciones preferentes, el método comprende poner en contacto las bacterias con una cantidad efectiva desde el punto de vista antibacteriano de gemifloxacina o de una de sus sales y de un antibiótico carbapenem, o con una composición o kit de composiciones que comprendan los mismos, donde la actividad de los antibióticos frente a las bacterias es sinérgica.

40

Formulaciones adecuadas que comprenden gemifloxacina incluyen aquellas que se describen en la WO 98/42705, la EP 688772 y la patente US 5.776.944.

Las formulaciones adecuadas que comprenden un agente antibacteriano carbapenem son bien conocidas en el estado de la técnica y se pueden adquirir en el mercado de manera sencilla.

55

La gemifloxacina o una de sus sales puede formularse con un agente antibacteriano carbapenem y con vehículos o diluyentes farmacéuticos estándar según procedimientos convencionales bien conocidos en el estado de la técnica. Estos procedimientos pueden implicar la mezcla, granulación y compresión o la disolución de los ingredientes según sea adecuado para la preparación deseada.

60

La invención también proporciona un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende gemifloxacina o una de sus sales y un agente antibacteriano carbapenem, comprendiendo dicho método mezclar la combinación de gemifloxacina o de una de sus sales y de un agente antibacteriano carbapenem y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

La invención también proporciona una formulación para el tratamiento de infecciones antibacterianas que comprende gemifloxacina o una de sus sales y un agente antibacteriano carbapenem. En realizaciones preferentes, la

ES 2 312 654 T3

formulación comprende una cantidad de gemifloxacina o de una de sus sales y un antibiótico carbapenem, donde la actividad de los antibióticos en el tratamiento de la infección bacteriana es sinérgica.

5 La invención además proporciona la utilización de una formulación que comprende gemifloxacina o una de sus sales y un agente antibacteriano carbapenem en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

10 En las composiciones, kits y métodos de la presente invención, preferentemente la infección bacteriana es causada por la bacteria *P. aeruginosa*.

Las infecciones causadas por la bacteria *P. aeruginosa* incluyen heridas infectadas, infecciones del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio, junto con infecciones en general en un paciente inmunocomprometido.

15 La etapa de puesta en contacto y la fase de administración en cualquiera de los métodos de la invención puede llevarse a cabo de muchas maneras diferentes, que serán fácilmente evidentes para los versados en la materia. Sin embargo, es preferible que la etapa de contacto y la fase de administración consistan en el suministro de una composición que comprenda gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem, o en el caso de un kit de composiciones según la presente invención, una composición que comprenda gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem, a un paciente humano que necesite tal o tales composiciones, o directamente a las bacterias en un medio de cultivo o tampón.

20 Por ejemplo, cuando se pone en contacto un paciente humano o dichas bacterias entran en contacto con un paciente humano o *in vitro*, las composiciones o el kit de composiciones que comprenden gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem, preferentemente composiciones farmacéuticas, pueden administrarse de manera conveniente y efectiva, por ejemplo, mediante administración vía tópica, oral, anal, vaginal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intranasal o intradérmica, entre otras.

30 También es preferente emplear estas composiciones en combinación con uno o más vehículos estériles o no estériles para su uso con células, tejidos u organismos, tal como un vehículo farmacéutico adecuado para ser administrado a un sujeto. Tales composiciones comprenden, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de gemifloxacina o de una de sus sales y/o un antibiótico carbapenem, un vehículo o excipiente farmacéuticamente efectivo y opcionalmente un medio aditivo. Tales vehículos pueden incluir, sin limitación, una solución salina, un tampón salino, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

35 En terapia o como profiláctico, la gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem se administran preferentemente a un individuo como una composición inyectable (incluyendo composiciones que comprenden ambos antibióticos o composiciones inyectables diferentes que comprenden uno u otro antibiótico), por ejemplo como una dispersión acuosa estéril, preferentemente isotónica.

40 Alternativamente, en los métodos de la invención la gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem pueden formularse para la aplicación tópica, por ejemplo en forma de pomada, crema, loción, pomada ocular, gotas oculares, gotas para el oído, elixir bucal, vendajes impregnados y suturas y aerosoles, y pueden contener los aditivos convencionales adecuados, incluyendo, por ejemplo, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración medicamentosa y emolientes en pomadas y cremas. Tales formulaciones tópicas pueden contener también vehículos convencionales compatibles, por ejemplo bases de crema y pomada, y etanol o oleil alcohol para lociones. Tales vehículos pueden constituir entre aproximadamente un 1% y aproximadamente un 98% en peso de la formulación; más comúnmente constituirán hasta aproximadamente un 80% en peso de la formulación.

50 Para la administración a mamíferos, y en concreto a humanos, se supone que la cantidad efectiva desde el punto de vista bacteriano está es una dosis diaria de agente activo de entre 0,001 mg/kg y 10 mg/kg, normalmente alrededor de entre 0,1 mg/kg y 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente 1 mg/kg. El médico, en cualquier caso, determinará la dosis real más adecuada para un individuo y ésta variará dependiendo de la edad, del peso y de la respuesta del individuo en particular. Las dosis anteriores son ejemplos del caso medio. Puede haber, naturalmente, ejemplos individuales donde se necesiten dosis mayores o menores y tales ejemplos están dentro del objeto de esta invención. De preferencia, la dosis se selecciona para modular el metabolismo de las bacterias de manera que se inhiba o detenga el crecimiento de las bacterias o las mate. El experto en la materia puede identificar esta cantidad tal como se indica aquí y también mediante otros métodos conocidos del estado de la técnica, por ejemplo, mediante la aplicación de análisis MIC.

60 Otra realización de la invención proporciona la etapa de contacto o la fase de administración de los métodos para comprender también la colocación de un dispositivo permanente en un paciente. Los dispositivos permanentes incluyen, aunque no se limitan a los mismos, implantes quirúrgicos, dispositivos prostéticos y catéteres, es decir, dispositivos que se introducen en el cuerpo de un individuo y permanecen en su sitio durante un periodo de tiempo prolongado. Tales dispositivos incluyen, por ejemplo, articulaciones artificiales, válvulas cardíacas, marcapasos, injertos vasculares, catéteres vasculares, bypass de líquido cefalorraquídeo, catéteres urinarios y catéteres de diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD).

ES 2 312 654 T3

La gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem o la composición o el kit de composiciones de la invención pueden administrarse mediante inyección para obtener un efecto sistémico contra bacterias relevantes poco antes de la inserción de un dispositivo permanente. Se puede continuar con el tratamiento después de la cirugía durante el tiempo que el dispositivo permanezca dentro del cuerpo. Además, la composición o el kit de composiciones también podrían emplearse para ampliar la cubierta perioperatoria para cualquier técnica quirúrgica a fin de evitar la infección bacteriana de heridas.

Además de la terapia descrita anteriormente, la gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem o la composición o el kit de composiciones empleados en los métodos de esta invención pueden usarse en general como agente de tratamiento de heridas para evitar la adhesión de bacterias a las proteínas matriciales, expuestas en los tejidos de las heridas, y para uso profiláctico en el tratamiento dental, como alternativa a la profilaxis antibiótica o en combinación con la misma.

Alternativamente, la gemifloxacina o una de sus sales y un antibiótico carbapenem o la composición o el kit de composiciones de la invención pueden emplearse para lavar un dispositivo permanente inmediatamente antes de su inserción. Preferentemente, el agente activo estará presente en una concentración de entre 1 $\mu\text{g/ml}$ y 10 $\mu\text{g/ml}$ para lavar heridas o dispositivos permanentes.

Todos los documentos citados o mencionados aquí, incluidas las patentes cedidas, solicitudes de patente publicadas y no publicadas y otras publicaciones se incorporan aquí como referencia como se explica con todo detalle.

Mejor forma de realización de la invención

A continuación se describe la invención mediante los siguientes ejemplos, que son ilustrativos y no pretenden limitar la invención anteriormente descrita.

Ejemplos

Se investigaron las posibilidades de la terapia de combinación de gemifloxacina y un agente antibacteriano carbapenem.

1) Gemifloxacina y Meropenem

Se investigó el efecto combinado de gemifloxacina y carbapenem en *P. aeruginosa* usando un método de titulación en damero. Se realizó una evaluación de actividad sinérgica calculando las concentraciones inhibitorias fraccionadas (FIC) según el método de Eliopoulos y col. (1996, Antimicrobial combinations, Antibiotics in Laboratory Medicine, Victor Lorian, 4ª Edición, pp.: 337-338, Baltimore, MD, Williams y Wilkins).

La *P. aeruginosa* ATCC 27853 se obtuvo de la colección de cultivos SmithKline Beecham AntiInfectives Research y se almacenó a -80°C en glicerol al 10%. Antes de los análisis, el aislado se pasó a placas de agar (agar de tripticasa de soja conteniendo un 5% de sangre de oveja) desde las reservas congeladas durante dos días consecutivos. Para el aislado, se usó caldo de cultivo Mueller Hinton con cationes ajustados (BBL, Cockeysville, MD).

Se prepararon placas microtituladas de dilución de caldo de cultivo en damero usando el sistema Hamilton MicroLab AT Plus (Reno, NV). Se hicieron diluciones en series dobles (50 μl) de meropenem en las columnas 1 a 11 de las placas de ensayo microtituladas. Se prepararon manualmente diluciones en series dobles de gemifloxacina y se usó el MicroLab AT Plus para dispensar 25 μl de gemifloxacina a cada concentración en las filas A a G de la placa de ensayo microtituladas. El rango de concentración analizado varió en cada combinación medicamento/organismo para incluir los puntos finales MID de los componentes individuales. La columna 12 contenía diluciones en series dobles de únicamente gemifloxacina y la fila H contenía diluciones en series dobles de únicamente meropenem. El último pocillo (H) de la columna 12 se usó como pocillo control de crecimiento positivo, que contenía únicamente medio y aislado de prueba.

Las bacterias se diluyeron a estándar de McFarland 0,5 y después se diluyeron más a 1/50. Cada pocillo se inoculó con 25 μl de aislado para proporcionar una densidad de inoculante de aproximadamente 5×10^5 cfu/ml. Se empleó el MicroLab AT Plus 2 para añadir el inoculante a las placas de ensayo microtituladas. Después de la inoculación, las placas se cubrieron con una tapa de placa de ensayo microtitulada de 96 pocillos y se incubaron a 35°C en aire ambiente durante 20-24 horas. Un alícuota de 10 μl del inoculante se cultivó en placa de agar de tripticasa de soja conteniendo un 5% de sangre de oveja para determinar la pureza del inoculante de la prueba final.

Después de la incubación, se empleó un lector microtitulado especular (Cooke Instruments Ltd., England) para ayudar a determinar los puntos finales MIC de microdilución. El MIC se determinó como la concentración más baja de componente que inhibía el crecimiento visible del organismo.

ES 2 312 654 T3

Las Concentraciones Inhibidoras Fraccionadas (FIC) se calcularon mediante la siguiente fórmula:

$$(A)/(MIC A) + (B)/(MIC B) = FIC A + FIC B = \text{Índice FIC}$$

5
donde

A es el MIC del medicamento A en presencia del medicamento B

10 B es el MIC de medicamento B en presencia del medicamento A

MIC A es el MIC del organismo para el medicamento A solo

15 MIC B es el MIC del organismo para el medicamento B solo

FIC A es la concentración inhibidora fraccionada del medicamento A

FIC B es la concentración inhibidora fraccionada del medicamento B

20 Los índices FIC se interpretaron con los siguientes criterios:

$\leq 0,5$ = Sinergia

25 $> 0,5 - 1$ = Aditivo

$> 1 - 2$ = Indiferencia

30 > 2 = Antagonismo

Se observó sinergia frente a *P. aeruginosa* 27853 para la combinación gemifloxacina/meropenem.

35

Gemifloxacina $\mu\text{g/ml}$	0,125	-
Meropenem $\mu\text{g/ml}$	-	0,125
Gemifloxacina MIC $\mu\text{g/ml}$	-	0,125
Meropenem MIC $\mu\text{g/ml}$	0,125	-
FIC	0,5	0,5
Gemifloxacina MIC	0,5	0,5
Meropenem MIC	0,5	0,5

40

45

50 Otras combinaciones de gemifloxacina/meropenem analizadas de manera similar mostraron un efecto aditivo o indiferente frente a *P. aeruginosa* 27853. En pocillos donde no se observó crecimiento y se había conseguido o sobrepasado el MIC de uno de los agentes, el resultado se presentó como inhibido.

55 2. Gemifloxadina e Imipenem

El efecto combinado de gemifloxacina e Imipenem se investigó en *P. aeruginosa* mediante un método de titulación en damero. Los organismos de análisis usados en este estudio eran todos aislados clínicos recogidos en Corea. Los aislados se mantuvieron congelados a -70°C antes del análisis.

60 Se analizaron 12 concentraciones de gemifloxacina (0,016 - 32 $\mu\text{g/ml}$) y 11 concentraciones de imipenem (0,016 - 16 $\mu\text{g/ml}$). La gemifloxacina se dispensó sola en la primera fila y combinada con imipenem en las filas restantes. La solución de imipenem también se dispensó sola en la primera fila de la primera columna. Se cultivaron cepas de ensayo durante 18 horas en caldo de cultivo Mueller-Hinton y estos cultivos nocturnos se diluyeron con el mismo medio fresco hasta una densidad de aproximadamente 10^7 cfu/ml. Las concentraciones bacterianas se determinaron midiendo la densidad óptica o la turbiedad de la suspensión y se verificaron mediante recuentos de colonias estándar en placas de agar sin antibiótico. Se aplicó una solución bacteriana diluida sobre placas que contenían agentes antimicrobianos diluidos en serie para producir 5×10^5 cfu/ml. Se incubaron las placas a 35°C durante 18 horas.

65

ES 2 312 654 T3

Se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) para cada medicamento por separado. Para pocillos en la interfaz de crecimiento-no-crecimiento, se determinó la sinergia calculando el índice de Concentración Inhibidora Fraccionada (FIC). Los índices de Concentración Inhibidora Fraccionada (FIC) se calcularon mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice FIC} = \text{FIC}_A + \text{FIC}_B = [A]/\text{MIC}_A + [B]/\text{MIC}_B$$

donde:

$\text{FIC}_{A(o B)}$, es el FIC del medicamento A (o B)

$\text{MIC}_{A(o B)}$ es el MIC del organismo para el medicamento A (o B)

A (o B) es la concentración de medicamento A (o B) que es la concentración inhibitora mínima.

Los índices FIC se interpretaron con los siguientes criterios:

$\leq 0,5$ = Sinergia

$> 0,5 - 1,0$ = Aditivo

$> 1,0 - 4,0$ = Indiferencia

$> 4,0$ = Antagonismo

Se observó sinergia frente a *P. aeruginosa* 6168, 6140 y PA018R para las combinaciones de gemifloxacina e imipenem.

<i>P. aeruginosa</i>	gemifloxacina MIC µg/ml	Imipenem MIC µg/ml	$C_{\text{gemifloxacina}}$ MIC µg/ml	C_{imipenem} MIC µg/m	FIC_A	FIC_B
6168	0,5	1	0,0625	0,25	0,13	0,25
6140	8	4	2	1	0,25	0,25
PA018R	4	16	1	1	0,25	0,06

Combinaciones de gemifloxacina e imipenem analizadas de manera similar mostraron un efecto aditivo frente a *P. aeruginosa* 6016, 6156 y P003.

Aplicación industrial

De acuerdo con la presente invención, la combinación de gemifloxacina o de una de sus sales y de un agente antibacteriano carbapenem proporciona un régimen antibacteriano con un espectro de actividad más amplio que cada agente por separado. En concreto, tales combinaciones tienen actividad sinérgica frente a varios aislados clínicos o cepas de referencia de *Pseudomonas aeruginosa*, con respecto a cada agente por separado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de gemifloxacina o de una de sus sales y de un agente antibacteriano carbapenem para la preparación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas mediante la administración separada, simultánea o secuencial a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de gemifloxacina o de una de sus sales y de un agente antibacteriano carbapenem.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, que comprende la administración de mesilato de gemifloxacina.
- 10 3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el agente antibacteriano carbapenem es meropenem o imipenem.
- 15 4. Utilización según la reivindicación 3, **caracterizada** porque el agente antibacteriano carbapenem es meropenem.
- 15 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la gemifloxacina o de una de sus sales y un agente antibacteriano carbapenem se administran en una proporción de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10 (p/p).
- 20 6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la infección bacteriana es causada por *Pseudomonas aeruginosa*.
- 25 7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que una cantidad efectiva de gemifloxacina o de una de sus sales y de un agente antibacteriano carbapenem se administran sustancialmente al mismo tiempo.
- 25 8. Utilización según la reivindicación 6 obtenida mediante la coadministración de composiciones diferentes que comprenden gemifloxacina o una de sus sales y un agente antibacteriano carbapenem.
- 30 9. Kit que comprende una formulación de gemifloxacina o de una de sus sales y una formulación de un agente antibacteriano carbapenem.

35

40

45

50

55

60

65