

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 013 497**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/65** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2020** **PCT/EP2020/064444**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2020** **WO20239696**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2020** **E 20729969 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3976050**

54 Título: **Administración mejorada de glicilciclinas por inhalación para el tratamiento de infecciones pulmonares con *Mycobacterium abscessus***

30 Prioridad:

**24.05.2019 EP 19176477**

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

**14.04.2025**

73 Titular/es:

**STICHTING RADBOUD UNIVERSITAIR MEDISCH  
CENTRUM (100.00%)  
Geert Grooteplein Zuid 10  
6525 GA Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**VAN INGEN, JAKOBUS**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 3 013 497 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

Administración mejorada de glicilciclinas por inhalación para el tratamiento de infecciones pulmonares con *Mycobacterium abscessus*

### Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un nuevo régimen de administración para las glicilciclinas. Se ha observado que la inhalación de estos antibióticos es un tratamiento fuerte contra la infección por microbios *Mycobacterium* tales como microbios *Mycobacterium abscessus*.

### Estado de la técnica

[0002] Las glicilciclinas, un grupo relativamente nuevo de agentes antibacterianos, tienen el esqueleto carbocíclico central de cuatro anillos presente en las tetraciclinas que es necesario para la actividad antibacteriana. En las glicilciclinas, la sustitución de un grupo N-alkil-glicilamido en el anillo D en la 9ª posición facilita el espectro más amplio de actividad (Sum y col., J. Med. Chem. 1994, 37, 184-188). Esto crea adicionalmente la capacidad de superar los mecanismos de resistencia de las tetraciclinas (Pankey, J. Antimicrob. Chemother., 2005, 56, 470-480 doi:10.1093/jac/dki248), debido a que las glicilciclinas se unen al sitio de unión al ribosoma de alta afinidad de las tetraciclinas y evaden la protección ribosómica mediada por Tet(M) y Tet(O) (Bergeron y col., Antimicrob. Agents Chemoter., 1996, 40(9): 2226-2228). Un ejemplo de una glicilciclina es la tigeciclina, que tiene una cadena lateral 9-tert-butil-glicilamido en el tetraciclo, donde el tetraciclo en este caso es minociclina. Otros ejemplos son la eravaciclina y la DMG-DMDOT. La síntesis de glicilciclinas se conoce a partir de las patentes EP0582790 y US5494903.

[0003] Las glicilciclinas tienen un mecanismo de acción antibiótica similar al de las tetraciclinas. Bloquean la síntesis de proteínas, con lo que se evita la reproducción bacteriana. Ambas clases de antibióticos se unen a la subunidad ribosomal 30S para evitar que el ARNt de aminoacilo se una al sitio A del ribosoma. Las glicilciclinas se unen con mayor eficacia que las tetraciclinas. Las glicilciclinas son activas contra otros patógenos resistentes entre los que se incluyen los estafilococos resistentes a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y enterococos resistentes a la vancomicina. (Zhan y col., Drugs (2004) 64: 63, doi.org/10.2165/00003495-200464010-00005)

[0004] La tigeciclina es la única glicilciclina que comercializada para uso farmacéutico. Solo está disponible como formulación inyectable, a diferencia de las tetraciclinas, que pueden estar disponibles en formas galénicas orales. La tigeciclina tiene un volumen de distribución significativamente mayor (>10 l/kg) que las tetraciclinas (rango de 0,14 a 1,6 l/kg). La unión a proteínas es aproximadamente del 68 %. Algunos estudios en ratas en los que se utilizó tigeciclina radiomarcada demostraron una buena penetración en los tejidos. La tigeciclina tiene una semivida de 36 horas en seres humanos, y no más del 15 % de la tigeciclina se excreta sin cambios en la orina. El sexo o la edad del paciente no influyen de manera notable en la farmacocinética de la tigeciclina.

[0005] Una característica importante de la tigeciclina es que, aunque es segura, produce diversos efectos secundarios, particularmente a las dosis necesarias para lograr efectos clínicamente relevantes como se conoce en la técnica. Los efectos secundarios comunes de la tigeciclina incluyen náuseas y vómitos. En un estudio hecho por Muralidharan (Antimicrob. Agents Chemoter., 2005, 49 (1): 220-229. doi:10.1128/aac.49.1.220-229.2005), se descubrió que los acontecimientos adversos gastrointestinales limitaban la dosis a 300 mg. En ese estudio, los acontecimientos adversos más comunes fueron náuseas (33 de 68 receptores de tigeciclina [48,5 %]) y vómitos (20 de 68 receptores de tigeciclina [29,4 %]). En el documento CN103044281 se divulga que una pureza mejorada de la tigeciclina puede disminuir la incidencia de estos efectos secundarios, pero no eliminarla.

[0006] En relación con la resistencia a fármacos, en un estudio se evaluó la formulación para inhalación de polvo seco de mezclas de 3 fármacos que a veces comprendían glicilciclinas. Se desarrollaron diferentes mezclas de formulación basadas en colistina y que a veces comprendían tigeciclina en una combinación de 3 fármacos que comprendía además meropenem o rifampicina (Lee y col., J. Pharm. Sci., 2016, DOI: 10.1016/j.xphs.2016.02.007). Las mezclas se diseñaron para combinar diferentes estrategias mecánicas para los antibióticos constituyentes. Las mezclas se formularon para su inhalación con el fin de evitar la precipitación no deseada de colistina en las soluciones. Se observó que esto permitía una coadministración precisa de los componentes de la mezcla. Las mezclas se analizaron para determinar la actividad *in vitro* a diferentes tamaños de partícula, y se intentó la aerosolización del polvo seco desarrollado *in vitro*. Se evaluó la eficacia antibiótica contra bacterias gramnegativas usando ensayos estáticos de tiempo-muerte *in vitro* aplicando una única concentración, y se observó que todas las mezclas analizadas que comprendían colistina eran tan eficaces en cuanto a su capacidad bactericida como la colistina sola. En el documento WO2011073002 se describen formulaciones secas para inhalación que comprenden partículas de antibióticos aminoglucósidos recubiertas de estearato de magnesio, para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*.

[0007] En el documento WO2007/145868 se analiza la administración pulmonar de una composición que comprende tigeciclina, destinada al tratamiento de la fibrosis quística. En el documento WO2016/013986 se analizan combinaciones de antibióticos en composiciones de polvo seco, donde algunas combinaciones incluyen tigeciclina. Chalmers et al. (Pulmonology, vol. 24 nº 2, 2018, páginas 120-131) trata sobre el tratamiento de infecciones pulmonares micobacterianas no tuberculosas.

[0008] Se sabe que las infecciones micobacterianas son difíciles de tratar. Los organismos son resistentes a causa de su pared celular, que no es realmente gramnegativa ni grampositiva. Además, son resistentes de manera natural a varios antibióticos que alteran la biosíntesis de la pared celular, tales como la penicilina. Gracias a esta pared celular particular, las micobacterias pueden sobrevivir a una exposición prolongada a ácidos, álcalis, detergentes, estallidos oxidativos, lisis mediada por complemento y muchos antibióticos. Varias micobacterias son susceptibles a los antibióticos claritromicina y rifamicinas, tales como la amikacina, pero han surgido cepas resistentes a los antibióticos.

[0009] De las micobacterias, *Mycobacterium abscessus* es notoriamente resistente a los antibióticos. Ferro y col. (Antimicrob. Agents Chemother., 60:2895-2900, doi:10.1128/AAC.0312-15) describen un estudio de dosis-respuesta en un modelo de sistema de fibras huecas de infección pulmonar por *M. abscessus*, utilizando la formulación inyectable. La dosis clínica óptima de tigeciclina se identificó como 200 mg/día. Esta dosis mostró un efecto inhibitor a corto plazo sobre *M. abscessus*, logrando una destrucción de 1 log. Ferro y col. también indican que esta dosis provocará efectos adversos en prácticamente todos los pacientes, debido al área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de plasma asociada de >6,87 mg, que se asocia a náuseas y vómitos. A dosis más altas, se identificó una destrucción microbiana máxima de 1,37 log<sub>10</sub> UFC/ml.

[0010] Un tratamiento *in vivo* de *M. abscessus* lo describen Wallace y col. (J. Antimicrob. Chemother., 2014, doi:10.1093/jac/dku062), quienes recogieron datos de pacientes tratados con combinaciones de fármacos que incluían tigeciclina. Todos los pacientes recibieron tigeciclina a una dosis intravenosa inicial de 100 mg, seguido de 50 mg cada 12 h administrados durante aproximadamente 30-60 minutos. Se permitieron medicaciones concomitantes estándar adicionales, entre las que se incluían antibióticos. La tigeciclina administrada durante ≥ 1 mes como parte de un régimen multifármaco dio como resultado una mejora en aproximadamente el 60 % de los pacientes con infecciones por *M. abscessus* y *M. chelonae*, incluyendo aquellos con fibrosis quística subyacente, a pesar del fracaso de la terapia antibiótica previa. El resultado de la eficacia se evaluó como mejora, fracaso o indeterminado. Se consideró que se había producido una mejora cuando la administración de tigeciclina se asoció a la estabilización o mejora de los signos y síntomas de la infección basándose en la información proporcionada por los médicos que aplicaron el tratamiento. Se notificaron acontecimientos adversos en aproximadamente el 90 % de los casos. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 29 de 52 pacientes. Los más comunes de estos fueron exacerbación de la afección subyacente, náuseas, vómitos, sepsis/insuficiencia multiorgánica, insuficiencia respiratoria y neumonía/infección respiratoria. Catorce de los 52 pacientes (27 %) tuvieron que detener la terapia con tigeciclina temprano (en el primer mes), debido a acontecimientos adversos.

[0011] En vista de la lucha actual contra las bacterias resistentes a fármacos, existe la necesidad de un uso mejorado de los antibióticos. Existe la necesidad de regímenes de administración de gliciliclinas mejorados. Tales regímenes mejorados preferiblemente deberían no producir efectos adversos, o efectos adversos reducidos.

## Resumen de la invención

[0012] Sorprendentemente, se ha descubierto que la inhalación de gliciliciclina lleva a niveles de destrucción de bacterias grampositivas sin precedentes, que son notoriamente difíciles de tratar. La invención se expone en las reivindicaciones.

## Descripción de formas de realización

[0013] En un primer aspecto, la invención proporciona una gliciliciclina para su uso en el tratamiento de un sujeto infectado con bacterias grampositivas, donde la gliciliciclina se administra por inhalación, donde la gliciliciclina es tigeciclina, donde el sujeto está infectado con una micobacteria del clado *M. abscessus*, o una de sus subespecies, y donde el sujeto está infectado con una infección pulmonar. Dicha gliciliciclina se denomina en lo sucesivo gliciliciclina para su uso según la invención. En formas de realización preferidas, el sujeto es un sujeto no humano. En otras formas de realización preferidas, el sujeto es un sujeto humano. Preferiblemente, el sujeto es un sujeto que necesita tratamiento o que está en riesgo de infección, de la manera más preferible que necesita tratamiento. La necesidad de tratamiento puede ser necesidad de curar una infección, pero también puede ser un tratamiento profiláctico. En formas de realización preferidas, el tratamiento es un tratamiento profiláctico primario para la prevención de enfermedades. Los inventores han descubierto que la invención también es particularmente adecuada para la profilaxis secundaria, por lo que, en otras formas de realización preferidas, el tratamiento es un tratamiento profiláctico secundario para prevenir la recurrencia de la enfermedad.

después de un tratamiento anterior. En formas de realización preferidas, un sujeto es un sujeto joven, preferiblemente un sujeto infantil, más preferiblemente un sujeto recién nacido. En otras formas de realización preferidas, un sujeto es de edad avanzada. Un sujeto de edad avanzada tiene preferiblemente más de 50 años, más preferiblemente más de 60, incluso más preferiblemente más de 65, más preferiblemente aún más de 70, de la manera más preferible más de 75.

#### Bacterias grampositivas

[0014] Las bacterias grampositivas son ampliamente conocidas en la técnica. Varios géneros son típicamente patógenos en los seres humanos. De estos, *Streptococcus* y *Staphylococcus* son cocos (forma esférica). Los organismos restantes son bacilos (forma de bastón) y pueden subdividirse según su capacidad para formar esporas. Los no formadores de esporas son *Corynebacterium* y *Listeria* (un cocobacilo), mientras que *Bacillus* y *Clostridium* producen esporas. Las bacterias formadoras de esporas pueden dividirse de nuevo en función de su respiración: *Bacillus* es un anaerobio facultativo, mientras que *Clostridium* es un anaerobio obligado.

[0015] En el contexto de esta invención, la grampositividad pretende reflejar el hecho de que la tinción de Gram da lugar a una bacteria teñida. No se pretende limitarla a bacterias que tienen ciertas características físicas de la membrana (en general, las siguientes características están presentes en las bacterias grampositivas: membrana lipídica citoplásmica; capa gruesa de peptidoglicano; están presentes ácidos teicoicos y lipoides, formando ácidos lipoteicoicos, que sirven como agentes quelantes, y también para ciertos tipos de adherencia; las cadenas de peptidoglicano se reticular para formar paredes celulares rígidas gracias a una enzima bacteriana DD-transpeptidasa; un volumen mucho menor de periplasma que el de las bacterias gramnegativas; capa S unida a la capa de peptidoglicano; la presencia de ácidos teicoicos en la pared celular). Por consiguiente, la invención también abarca gliciliclinas para el tratamiento de las bacterias pseudogrampositivas. Por ejemplo, las micobacterias tienen una pared celular particular, que ni es realmente gramnegativa ni positiva. Con la tinción de Gram, varias especies de micobacterias se tiñen como grampositivas y, por lo tanto, están englobadas por la invención. El comportamiento de las especies frente a la tinción es ampliamente conocido (véase, por ejemplo, Pfyffer GE, Palicova F. *Mycobacterium: General characteristics, laboratory detection, and staining procedures*. En: Vesalovic et al (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 10ª edición. ASM Press, 2011. pp. 472-502) y, en cualquier caso, puede determinarse mediante la práctica de tinción rutinaria.

[0016] El sujeto está infectado con una micobacteria del clado *M. abscessus*, o una de sus subespecies, como *M. abscessus* subespecie *abscessus*, *M. abscessus* subespecie *bolletii* o *M. abscessus* subespecies *massiliense*.

#### Tratamiento

[0017] Una gliciliciclina para su uso según la invención es para su uso en el tratamiento de un sujeto infectado con bacterias grampositivas, donde la gliciliciclina se administra por inhalación, donde la gliciliciclina es tigeciclina. En el contexto de esta invención, el tratamiento de una infección bacteriana puede referirse a prevenir, mejorar, curar, y/o retrasar una infección con bacterias grampositivas. La prevención de una infección puede significar que una infección se cure antes de que se manifiesten los síntomas de la infección. Preferiblemente, el tratamiento satisfactorio puede significar que:

- se ha reducido la gravedad de al menos un síntoma de la infección, y/o
- no se ha manifestado un síntoma cuya manifestación se podría haber esperado, y/o
- ha mejorado al menos un parámetro asociado con la infección.

[0018] Los síntomas preferidos se seleccionan del grupo que consiste en destrucción epitelial, enrojecimiento, edema, hemorragia, exudado, tos, producción de esputo, fatiga, pérdida de peso, malestar, sudores nocturnos, fiebre, dolor torácico, disminución de la tolerancia al ejercicio, disnea y mareo, más preferiblemente se seleccionan de entre tos, producción de esputo, fatiga, pérdida de peso, malestar, sudores nocturnos y fiebre.

[0019] Un parámetro puede ser un síntoma como se ha descrito anteriormente, o puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en prolongación de la supervivencia del paciente, mejora de la calidad de vida, alivio observado del dolor, mejora de una afección comórbida, disminución del número de micobacterias vivas en muestras respiratorias medidas por cultivos cuantitativos, disminución del número de micobacterias vivas en muestras respiratorias medidas por cultivos semicuantitativos, disminución del grado de positividad en frotis de esputo por microscopía directa y tinción de auramina o de Ziehl-Neelsen, ausencia de micobacterias vivas detectables por cultivo en muestras respiratorias, mejora de lesiones observadas en exploraciones por tomografía computarizada de los pulmones, aumento del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) en pruebas de función pulmonar, aumento de la tolerancia al ejercicio, aumento de la distancia de marcha en la prueba de marcha de 6 minutos y mejora de la calidad de vida notificada en el cuestionario respiratorio de St Georges u, opcionalmente, otra medición de la calidad de vida. Más preferiblemente, se selecciona un síntoma del grupo que consiste en prolongación de la supervivencia del paciente, disminución del número de micobacterias vivas en muestras respiratorias medida por cultivos cuantitativos, disminución del grado de positividad en frotis de esputo por microscopía directa y tinción con auramina o de Ziehl-Neelsen, ausencia de

micobacterias vivas detectables por cultivo en muestras respiratorias, mejora de las lesiones observadas en exploraciones por tomografía computarizada de los pulmones, aumento del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) en pruebas de función pulmonar, aumento de la distancia de marcha en la prueba de marcha de 6 minutos y mejora de la calidad de vida notificada en el cuestionario respiratorio de St. Georges.

[0020] En el contexto de la invención, el tratamiento, la prevención, la curación y/o el retraso de una infección se evalúa o detecta preferiblemente tras al menos un día, dos días, tres días, cuatro días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses o más en un sujeto tratado. El tratamiento, la prevención, la curación y/o el retraso de una infección se identifica preferiblemente en un sujeto como:

- una prolongación de la supervivencia del paciente de al menos un mes, varios meses o más (en comparación con los pacientes sin tratar o tratados con un control o en comparación con el sujeto al inicio del tratamiento) y/o
- una mejora de la calidad de vida y el alivio de los síntomas observados, tal como alivio del dolor.

[0021] En el contexto de la invención, un paciente puede sobrevivir y/o puede considerarse libre de la enfermedad. Alternativamente, la infección se puede detener o retardar. En el contexto de la invención, una mejora de la calidad de vida y el alivio del dolor observado puede significar que un paciente puede necesitar menos fármacos para aliviar el dolor que al inicio del tratamiento. Alternativamente o en combinación con el consumo de menos fármacos para aliviar el dolor, un paciente puede tener menos disnea que al inicio del tratamiento. "Menos" en este contexto puede significar un 5 % menos, un 10 % menos, un 20 % menos, un 30 % menos, un 40 % menos, un 50 % menos, un 60 % menos, un 70 % menos, un 80 % menos, un 90 % menos. Un paciente puede no necesitar ya ningún fármaco de alivio del dolor o ayudas respiratorias. Esta mejora de la calidad de vida y alivio del dolor observado se pueden observar, detectar o evaluar tras al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses o más de tratamiento en un paciente y comparar con la calidad de vida y el alivio del dolor observado al inicio del tratamiento de dicho paciente.

[0022] Preferiblemente, la infección es una infección oportunista. El sujeto está infectado con una infección pulmonar. La infección pulmonar puede ser cualquier infección de las vías respiratorias, incluyendo infecciones que contribuyen al daño tisular. Esta infección pulmonar es preferiblemente por las bacterias grampositivas descritas anteriormente en el presente documento. Las infecciones pulmonares preferidas son infección de las vías respiratorias altas, tal como infección de la cavidad nasal, infección del seno frontal, infección del seno maxilar, infección de faringe o infección de laringe; e infección de las vías respiratorias bajas, tal como infección traqueal, infección bronquial, infección endobronquial, bronquiectasia, infección bronquiolar, infección alveolar, infección parenquimatosa pulmonar e infección pulmonar. Las infecciones más preferidas son infección bronquial, infección endobronquial, bronquiectasia, infección bronquiolar, infección alveolar, infección parenquimal pulmonar e infección pulmonar.

[0023] Como resultado del tratamiento, un sujeto puede curarse de toda infección pulmonar. En este caso, se puede decir que los pulmones del sujeto se han esterilizado. Preferiblemente, se matan al menos parte de las bacterias grampositivas infecciosas, más preferiblemente se matan todas las bacterias grampositivas infecciosas.

[0024] La reducción de los microorganismos se clasifica convencionalmente usando una escala logarítmica. Una reducción de un logaritmo es una reducción del 90 % de los organismos, y a menudo se denomina destrucción de 1 log. Una reducción de dos log es una reducción del 99 % de organismos, denominada destrucción de 2 log, seguida de una reducción de tres log (99,9 %, denominada destrucción de 3 log), etc. Preferiblemente, el tratamiento tiene al menos una eficacia de destrucción de 1 log. En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde el tratamiento tiene al menos una eficacia de destrucción de 2 log. Más preferiblemente, el tratamiento tiene una eficacia de destrucción de log 3. Incluso más preferiblemente, el tratamiento tiene una eficacia de destrucción de 3,5 log, aún más preferiblemente una eficacia de destrucción de 4 log, incluso aún más preferiblemente una eficacia de destrucción de 4,5 log, de la manera más preferible una eficacia de destrucción de 5 log. La eficacia de destrucción logarítmica puede determinarse usando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante recuento de bacterias o determinación de las UFC, preferiblemente como se describe en los ejemplos. La eficacia se evalúa preferiblemente tras 1 semana de tratamiento, más preferiblemente tras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas de tratamiento, incluso más preferiblemente tras 4 semanas de tratamiento. Dicho tratamiento implica preferiblemente la administración por inhalación 4, 3, 2, o 1 veces al día, o 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 veces por semana. Preferiblemente, la eficacia se evalúa mediante cultivo, tal como cultivo de esputo, tras al menos cuatro semanas y, preferiblemente, tras al menos ocho semanas de tratamiento donde el tratamiento consistió en la administración diaria de al menos 1,25 mg de glicilciclina para su uso según la invención, más preferiblemente como se ejemplifica en el Ejemplo 1. El cultivo de esputo como se describe en el presente documento es preferiblemente cultivo de esputo usando medio líquido Middlebrook 7H9, medio sólido Middlebrook 7H10, medio sólido Middlebrook 7H11, medio sólido Ogawa, medio sólido Coletsos, medio sólido Stonebrink o medio sólido Lowenstein-Jensen, opcionalmente con otros términos y definiciones preferiblemente como se describe en el Ejemplo 1.

[0025] En formas de realización preferidas, la eficacia se clasifica usando microscopía de frotis con clasificación posterior (1+, 2+, 3+, 4+). En el presente documento, las muestras de esputo se analizan por microscopía directa con tinción de Ziehl-Neelsen o tinción de auramina para visualizar las bacterias. La densidad de micobacterias se evalúa mediante el número de micobacterias vistas por campo visual y se clasifica en función de ello, aplicando el sistema de clasificación aprobado por la Organización Mundial de la Salud (número de referencia de la OMS: WHO/HTM/TB/2015.11).

[0026] En formas de realización preferidas, la eficacia se clasifica usando un cultivo semicuantitativo, preferiblemente un cultivo de esputo, midiendo el tiempo de positividad. En la presente memoria, se monitoriza el tiempo que pasa desde el momento de la incubación del cultivo líquido hasta el momento en que el cultivo líquido presenta un crecimiento suficiente para activar su sensor y ser notificado por el dispositivo automatizado de monitorización de cultivo líquido. Este tiempo de positividad es un marcador para el número de bacterias viables presentes en la muestra clínica. El tratamiento exitoso preferiblemente reduce la cantidad de bacterias vivas.

[0027] En formas de realización preferidas, la glicilciclina según la invención no causa efectos adversos.

[0028] El tratamiento que usa glicilciclina para su uso según la invención comprende preferiblemente la administración 6 veces al día, más preferiblemente 5, 4, 3, 2 o 1 vez al día, incluso más preferiblemente 1 vez al día. En formas de realización más preferidas, la administración es inferior a una vez al día, tal como 6, 5, 4, 3, 2, o 1 veces por semana.

[0029] El tratamiento que usa glicilciclina para su uso según la invención comprende preferiblemente la administración de al menos 0,5 mg de glicilciclina, más preferiblemente al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg por administración, incluso más preferiblemente al menos 10 mg, todavía más preferiblemente al menos 50 mg, incluso más preferiblemente 60 mg, más preferiblemente 70 mg, aún más preferiblemente 80 mg, incluso más preferiblemente al menos 100 mg, aún más preferiblemente al menos 125 mg, de la manera más preferible al menos 150 mg por administración. En otras formas de realización preferidas, el tratamiento que usa glicilciclina para su uso según la invención comprende preferiblemente la administración de al menos 300 mg de glicilciclina, más preferiblemente al menos 400, incluso más preferiblemente al menos 500 mg, de la manera más preferible al menos 600 mg. El tratamiento que usa glicilciclina para su uso según la invención comprende preferiblemente la administración de como máximo 1000 mg de glicilciclina, más preferiblemente como máximo 900, 800, 700, 600, 500, 400, 350, 300, 250, 240, 230, 220, 210, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110 o 100 mg por administración, incluso más preferiblemente como máximo 600 mg, más preferiblemente aún como máximo 500 mg, incluso más preferiblemente aún como máximo 400 mg, incluso más preferiblemente 200 mg, más preferiblemente aún como máximo 150 mg, incluso más preferiblemente como máximo 140 mg, más preferiblemente 130 mg, más preferiblemente aún 120 mg, más preferiblemente todavía 110 mg, incluso más preferiblemente como máximo 100 mg, más preferiblemente 90 mg, más preferiblemente aún como máximo 80 mg, de la manera más preferible como máximo 75 mg por administración. En formas de realización preferidas se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde se administra menos de 400 mg/día a un sujeto, preferiblemente menos de 200 mg/día, más preferiblemente menos de 100 mg/día. La mención de una dosis por administración es preferiblemente la dosis que se administra en una sola inhalación o en una sola serie consecutiva de inhalaciones, preferiblemente en una sola inhalación. En otras formas de realización preferidas, una dosis es la dosis acumulativa total que se administra durante un día.

[0030] En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde el sujeto padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en fibrosis quística, bronquiectasia por fibrosis no quística, neumonía (tal como preferiblemente neumonía nosocomial o neumonía asociada a ventilación mecánica), enfermedad obstructiva pulmonar crónica, infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM) y tuberculosis, preferiblemente fibrosis quística. La fibrosis quística, también conocida como FQ, mucoviscidosis o enfermedad fibroquística del páncreas, es un trastorno genético mortal. Aunque técnicamente se considera una enfermedad rara, la fibrosis quística está clasificada como una de las enfermedades genéticas que acortan la esperanza de vida más extendidas y afecta a más de 60.000 personas en todo el mundo. Se asocia a un deterioro en el transporte de iones cloruro a través de las membranas epiteliales de las glándulas exocrinas, lo que provoca una disminución del contenido de agua de sus secreciones. Los cambios morfológicos de dilatación e hipertrofia de las glándulas bronquiales van seguidos de taponamiento por mucosidad. Dicha mucosidad viscosa en las vías respiratorias permite la colonización bacteriana, con la consecuente infección de las vías respiratorias, que contribuye al daño tisular en curso. *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* son los primeros patógenos que colonizan la vía aérea en la infancia. A medida que progresa la enfermedad pulmonar, continúa la colonización por los patógenos tales como *Pseudomonas aeruginosa*. Después de un periodo de colonización intermitente con *Pseudomonas aeruginosa*, la colonización se vuelve crónica en la mayoría de los pacientes con FQ, y prácticamente imposible de erradicar. Las micobacterias no tuberculosas son reconocidas cada vez más como agentes causantes de tales infecciones oportunistas en seres humanos. Las infecciones pulmonares son las más frecuentes. El complejo *Mycobacterium*

*avium* y *Mycobacterium abscessus* provocan entre el 70 % y el 20 % de estas infecciones pulmonares, según el lugar geográfico. *Mycobacterium abscessus* infecta específicamente a pacientes con fibrosis quística. Las infecciones por *Mycobacterium abscessus* son las infecciones micobacterianas más temidas en el ser humano, porque son prácticamente intratables con los antibióticos actuales. En formas de realización preferidas, la glicilciclina para su uso según la invención es para tratar la infección con *Mycobacterium abscessus* en un sujeto que padece fibrosis quística. En formas de realización preferidas, la glicilciclina para su uso según la invención es para tratar la infección en un sujeto que padece neumonía nosocomial o neumonía asociada a ventilación mecánica.

[0031] En formas de realización preferidas, la glicilciclina para su uso según la invención es para prevenir la infección por bacterias grampositivas, preferiblemente por micobacterias. Dicha prevención es preferiblemente para sujetos que padecen fibrosis quística, o para sujetos que se han curado recientemente de una infección, preferiblemente de una infección por bacterias grampositivas, tal como una infección pulmonar por bacterias grampositivas, más preferiblemente de una infección pulmonar micobacteriana.

[0032] El tratamiento como se describe en el presente documento se combina ventajosamente con un tratamiento adicional, por ejemplo, en regímenes multifármaco. Tales regímenes multifármaco comprenden la administración simultánea o secuencial de al menos dos fármacos diferentes. Esto ayuda a prevenir el aumento de la resistencia a los fármacos de las bacterias (Lee y col., J. Pharm. Sci., 2016, DOI: 10.1016/j.xphs.2016.02.007). En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde la administración de la glicilciclina forma parte de un régimen multifármaco para el tratamiento de la infección bacteriana. Los regímenes multifármaco preferidos implican el uso adicional de colistina, meropenem, aminoglucósidos tales como tobramicina o rifampicina, preferiblemente de al menos dos de entre colistina, meropenem, aminoglucósidos o rifampicina. Otros regímenes multifármaco preferidos implican el uso adicional de imipenem, ceftazidima, aminoglucósidos tales como amikacina, macrólidos tales como azitromicina y claritromicina o clafazimina, preferiblemente de al menos dos de entre imipenem, ceftazidima, aminoglucósidos o macrólidos.

#### Formulación

[0033] La glicilciclina para su uso según la invención se administra por inhalación y, por lo tanto, se formula preferiblemente para su inhalación. La administración de partículas por inhalación al sistema respiratorio puede ser por medios tales como los conocidos en la técnica. Por ejemplo, las partículas o aglomerados se pueden administrar desde un dispositivo de inhalación. En una forma de realización preferida, las partículas se administran mediante un inhalador de polvo seco (DPI). También se pueden emplear inhaladores de dosis medida (MDI), inhaladores de aerosol pulverizados, nebulizadores, o técnicas de instilación. Preferiblemente, la administración es a la zona de los bronquiolos y los alvéolos del sistema pulmonar, las vías respiratorias centrales, o las vías respiratorias altas, de la manera más preferible a los bronquiolos, el tejido pulmonar y los macrófagos alveolares.

[0034] En la técnica se conocen diversos dispositivos y métodos de inhalación adecuados que se pueden utilizar para administrar partículas a las vías respiratorias de un paciente. Por ejemplo, se describen inhaladores adecuados en los documentos de patente US4995385, US4069819 y US5997848. Otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, Spinhaler(R) (Fisons, Loughborough, Reino Unido), Rotahaler(R) (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, Carolina del Norte, EE. UU.), FlowCaps(R) (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator.RTM (Boehringer-Ingelheim, Alemania), el Aerolizer(R) (Novartis, Suiza), el diskhaler (Glaxo-Wellcome, RTP, NC) y otros, conocidos por los expertos en la técnica, tales como los inhaladores de pulverización de aerosol.

[0035] En formas de realización preferidas, las formulaciones se administran como un polvo seco a través de un inhalador de polvo seco. En una forma de realización, el inhalador de polvo seco es un dispositivo simple que se acciona al respirar. Un ejemplo de un inhalador adecuado que puede emplearse se describe en el documento US6766799. Se usa un receptáculo para contener o almacenar partículas y/o composiciones farmacéuticas respirables que comprenden las partículas para su administración posterior. El receptáculo se llena con las partículas usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden usar tecnologías de llenado al vacío o apisonamiento. Generalmente, el llenado del receptáculo con las partículas puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. En una forma de realización, las partículas que están encerradas o almacenadas en un receptáculo tienen una masa de al menos aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos; en otra forma de realización, la masa de las partículas almacenadas o encerradas en el receptáculo comprende una masa de agente bioactivo de al menos aproximadamente 1,5 mg a al menos aproximadamente 20 miligramos. En una forma de realización, el volumen del receptáculo del inhalador es de al menos aproximadamente 0,37 cm<sup>3</sup> hasta 0,95 cm<sup>3</sup>. Alternativamente, los receptáculos pueden ser cápsulas o ampollas. Las cápsulas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, de Shionogi (Rockville, MD); Los blísteres pueden obtenerse, por ejemplo, de Hueck Foils, (Wall, NJ). Los expertos en la técnica también conocen otros receptáculos y otros volúmenes de estos adecuados para su uso en la presente invención. En una forma de realización preferida, la mayor parte de la masa de partículas se deposita en el pulmón profundo. En otra forma de realización, la administración es principalmente a las vías respiratorias centrales. También se puede obtener

la administración a las vías respiratorias altas. Las dosis, formulaciones y sistemas de administración en aerosol también se pueden seleccionar para una aplicación terapéutica particular, como se describe, por ejemplo, en Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract", en *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6: 273-313, 1990; y en Moren, "Aerosol dosage forms and formulations", en: *Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren et al., Eds, Elsevier, Amsterdam, 1985.

[0036] La glicilciclina para su uso según la invención está comprendida preferiblemente en una composición. En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde la glicilciclina se formula como una formulación inhalable que comprende además un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico tal como un lubricante, preferiblemente un estearato. Un estearato preferido es una sal de estearato de un ion metálico bivalente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como magnesio. La formulación de medicamentos, las formas de administración y el uso de excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico son conocidos y habituales en la técnica y, por ejemplo, se describen en Remington; *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición 2005, University of Sciences de Filadelfia.

[0037] En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde la formulación inhalable comprende al menos un 1 % en peso, preferiblemente al menos un 10 % en peso, más preferiblemente al menos un 80 % en peso de glicilciclina. Más preferiblemente, comprende al menos un 90, 95, 96, 97, 98, o un 99 % en peso.

[0038] En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde la formulación comprende además agentes farmacéuticamente activos adicionales, preferiblemente antibióticos adicionales, más preferiblemente al menos un agente seleccionado de entre colistina, meropenem, aminoglucósidos tales como la tobramicina o la rifampicina, preferiblemente al menos dos de entre colistina, meropenem, aminoglucósidos o rifampicina.

[0039] En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde la glicilciclina se formula para nebulización o para inhalación de polvo seco, preferiblemente para nebulización.

[0040] En formas de realización preferidas, la glicilciclina se formula como una formulación de polvo seco para la administración pulmonar, tal como polvo de fármaco granulado, formulación liposomal o micropartículas sometidas a mecanofusión. Las formas preferidas comprenden micropartículas sometidas a mecanofusión que consisten en partículas de glicilciclina en una cantidad comprendida entre el 98 y el 99,9 % p/p y un lubricante tal como estearato de magnesio en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 2 % p/p, formando dicho lubricante (preferiblemente estearato de magnesio) un recubrimiento de toda la superficie de las partículas de fármaco en al menos el 50 %, donde al menos el 90 % de dichas micropartículas tiene un diámetro de volumen inferior a aproximadamente 10 micrómetros, pudiendo obtenerse dichas micropartículas mediante un procedimiento de mecanofusión. En la patente WO2011073002 se describen métodos adecuados para preparar partículas recubiertas mediante dicho proceso. El término "recubrimiento" significa preferiblemente que un lubricante tal como estearato de magnesio forma una película alrededor de las partículas activas. El recubrimiento es solo parcial cuando la cantidad de lubricante no es suficiente para formar una película alrededor de toda la superficie de todas las partículas del principio activo.

[0041] Las superficies alisadas y lubricadas resultantes parecen reducir las fuerzas interparticulares (fuerzas superficiales intermoleculares y fuerzas de fricción) dentro del polvo, lo que da lugar a un mejor rendimiento de dispersión durante la aerosolización. Las micropartículas sometidas a mecanofusión pueden ser cristalinas o amorfas. El porcentaje de amorfidad, expresado como porcentaje en peso con respecto al peso total de las micropartículas, puede variar en gran medida y puede ser igual o superior al 50 %, preferiblemente de al menos el 70 %, incluso más preferiblemente de al menos el 90 %. Dicho porcentaje de amorfidad puede determinarse usando difracción de rayos X sobre polvo u otras técnicas conocidas por los expertos en la materia, tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) o la microcalorimetría.

[0042] En formas de realización preferidas, la glicilciclina es en una formulación liposómica. La formulación liposómica forma preferiblemente agregados respirables para su administración por inhalación. Puede usarse cualquier técnica de formulación liposómica conocida en la técnica. Las formulaciones liposómicas que se pueden utilizar pueden incluir una glicilciclina preparada como una primera fase, opcionalmente en combinación con un solubilizante, mientras que una segunda fase se prepara de modo que contenga al menos un fosfolípido. Las dos fases se pueden combinar, formando de este modo liposomas que comprenden la glicilciclina. Como se ha indicado anteriormente, estos liposomas pueden formar luego agregados respirables y administrados por inhalación.

[0043] En algunas formas de realización, una composición de la presente descripción puede incluir al menos un agregado respirable que incluye un liposoma que comprende una glicilciclina; y al menos un fosfolípido tal como lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina y combinaciones de estos, donde el

agregado respirable tiene un diámetro de masa medio aerodinámico de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ .

[0044] Los métodos que se pueden utilizar para formar tales agregados liposómicos respirables incluyen, pero de forma no limitativa, precipitación controlada, precipitación vaporizable en solución acuosa, congelación por pulverización en líquido, congelación ultrarrápida, procesos de emulsión de elevada fase interna, combinaciones de estos y similares. En algunas formas de realización, un método puede incluir preparar una primera fase que incluye una glicilciclina, opcionalmente en combinación con un solubilizante; preparar una segunda fase que incluye al menos un fosfolípido; poner en contacto la primera fase con la segunda fase para formar liposomas que comprenden la glicilciclina; recuperar los liposomas; y formar con los liposomas agregados respirables con un diámetro de masa medio aerodinámico de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Este es un tamaño adecuado para gotas que se suministran mediante un nebulizador o inhalador de dosis medida presurizado, o para polvo seco para un inhalador de polvo seco, incluyendo tales gotas o polvos los agregados y partículas. Los métodos y técnicas para preparar formulaciones liposómicas secas se conocen en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente EP2227085.

[0045] Las formulaciones inhalables pueden formularse para su nebulización, preferiblemente para su administración usando un nebulizador. Un nebulizador es ampliamente conocido en la técnica, y es un dispositivo de administración de fármacos que se usa para administrar medicación en forma de un vapor que se inhala en los pulmones. Los nebulizadores son de uso común para el tratamiento de la fibrosis quística. Las características de depósito pulmonar y la eficacia de un aerosol generado dependen en gran medida del tamaño de las partículas o gotitas. Por lo general, cuanto más pequeña es la partícula, mayor es su probabilidad de penetración y retención periférica. Sin embargo, para partículas muy finas por debajo de los 0,5  $\mu\text{m}$  de diámetro, existe la posibilidad de evitar totalmente el depósito y que sean espiradas. En general, es más probable que las partículas de más de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro se depositen en la boca y la garganta; para las de 5-10  $\mu\text{m}$  de diámetro se produce una transición de depósito en la boca a las vías respiratorias, y las partículas de diámetro inferior a 5  $\mu\text{m}$  se depositan con mayor frecuencia en las vías respiratorias bajas y son muy apropiadas para aerosoles farmacéuticos. Los nebulizadores y excipientes adecuados para formulaciones para nebulización según esta invención se describen en el documento US2017296562.

[0046] En términos generales, el tamaño de partícula de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser. El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro de masa por medio de instrumentos adecuados ampliamente conocidos por los expertos. El diámetro de volumen (VD) está relacionado con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas). El término "mecanofusionado" se refiere a micropartículas constituidas por dos materiales diferentes en donde un primer material se fusiona mecánicamente con un segundo material mediante un proceso en seco. El tamaño de partícula se expresa preferiblemente en términos de diámetro de volumen y la distribución del tamaño de partícula se expresa en términos de: i) el diámetro mediano de volumen (VMD) que corresponde al diámetro del 50 por ciento en peso o volumen, respectivamente, de las partículas, y ii) el diámetro de volumen (VD) en micrómetros del 10 % y del 90 % de las partículas, respectivamente

[0047] Las partículas pueden estar "aglomeradas", que se usa en el presente documento con dos significados diferentes. El término "micropartículas aglomeradas" se refiere a partículas que consisten en más de una micropartícula, estando adheridas esas micropartículas entre sí. Por ejemplo, una micropartícula aglomerada de 1,5 micrómetros puede consistir en un gran número de micropartículas que tienen cada una un diámetro inferior, adheridas entre sí. Por el contrario, el término "micropartículas aglomeradas sueltas" se refiere a partículas en forma de aglomerados blandos que podrían romperse fácilmente para dar lugar a micropartículas individuales.

[0048] Las formulaciones, en particular las formulaciones de polvo seco, tienen preferiblemente propiedades de flujo adecuadas. La expresión "propiedades de flujo adecuadas" se refiere a una formulación que es fácil de manejar durante el proceso de fabricación y que es capaz de asegurar una administración precisa y reproducible de la dosis terapéuticamente eficaz. La expresión "dosis terapéuticamente activa precisa del principio activo" se refiere a una formulación en la que, tras el accionamiento, la dosis emitida media es igual o superior al 60 % de la dosis nominal, preferiblemente superior al 65 %, incluso más preferiblemente superior al 70 %.

[0049] Preferiblemente, las formulaciones son estables químicamente y/o estables físicamente. La expresión "estable químicamente" se refiere a una formulación que, tras el almacenamiento, cumple los requisitos de la guía de la EMA CPMP/QWP/122/02 que se refiere a "Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products". La expresión "estable físicamente" se refiere a una formulación que no cambia su estado físico en el dispositivo antes de su uso y tras su almacenamiento.

[0050] La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que alcanzarían los pulmones profundos en un paciente. La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas (FPF), se evalúa utilizando un aparato *in vitro* adecuado, típicamente el impactador de cascada

multietapa o el impactador de líquidos multietapa (MLSI) según los procedimientos descritos en las farmacopeas comunes. Sin embargo, se puede usar ventajosamente otro aparato tal como un aparato de dos etapas.

[0051] Cuando las formulaciones se usan para el tratamiento, se usan preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa preferiblemente la cantidad de glicilciclina, que, cuando se administra a los pulmones a través de una formulación tal como una formulación de polvo seco como se describe en el presente documento, proporciona el efecto biológico deseado.

[0052] En formas de realización preferidas, se proporciona la glicilciclina para su uso según la invención, donde la formulación inhalable comprende micropartículas de glicilciclina que tienen un diámetro de volumen inferior a 15  $\mu\text{m}$ , preferiblemente inferior a 10  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula de las micropartículas de la invención es preferiblemente inferior a 15 micrómetros. Ventajosamente, al menos el 90 % de las partículas tiene un diámetro de volumen inferior a aproximadamente 10 micrómetros. Más ventajosamente, no más del 10 % de las micropartículas tiene un diámetro de volumen inferior a 0,1 micrómetros. Preferiblemente, no más del 50 % de las partículas tienen un diámetro de volumen inferior a 0,6, y preferiblemente está comprendido entre 0,7 y 2,0 micrómetros, más preferiblemente entre 0,8 y 1,5 micrómetros. El tamaño de partícula puede medirse mediante difracción láser según métodos conocidos. Las micropartículas y micropartículas mecanofusionadas de la invención pueden estar presentes en forma de micropartículas aglomeradas no aglomeradas, por ejemplo, individuales o estables, donde esas micropartículas aglomeradas estables tienen un tamaño de partícula comprendido en uno de los intervalos descritos anteriormente. Las micropartículas de la invención tienen una cantidad muy baja de agua residual, por ejemplo, preferiblemente inferior al 5,0 % p/p, más preferiblemente comprendida entre el 4,8 % y el 4,5 % p/p, según se determina por métodos conocidos tales como el método de Karl-Fisher.

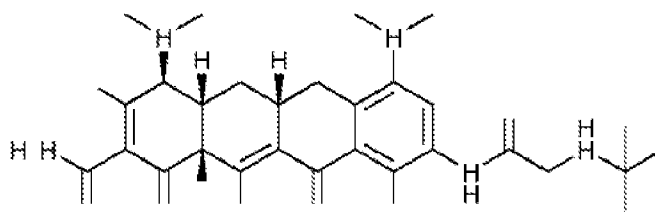
[0053] La invención también proporciona una cápsula para su uso con un inhalador de polvo seco lleno con la glicilciclina para su uso según la invención, o con una formulación como se describe en el presente documento. Los inhaladores de polvo seco pueden dividirse en dos tipos básicos:

- i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; cada dosis única suele llenar en una cápsula;
- ii) inhaladores de polvo seco multidosis, precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

#### Glicilciclinas

[0054] Las glicilciclinas son una clase de agentes antibacterianos que se conocen en la técnica. Presentan un esqueleto carbocíclico que también está presente en las tetraciclinas y que es necesario para la actividad antibacteriana. En las glicilciclinas, la sustitución de un grupo N-alquil-glicilamido en el anillo D en la 9ª posición facilita el espectro más amplio de actividad (Sum y col., J. Med. Chem. 1994, 37, 184-188).

[0055] La glicilciclina es tigeciclina, que se muestra a continuación con su estructura encima de su nombre.



Tigeciclina

[0056] La síntesis de glicilciclinas se conoce a partir de los documentos EP0582790, US5494903 y Sum y col., J. Med. Chem. 1994, 37, 184-188, entre otras fuentes diversas.

#### Definiciones generales

[0057] Cada una de las formas de realización identificadas en el presente documento pueden combinarse entre sí a menos que se indique lo contrario.

[0058] Cuando un experto en la materia entiende que una fórmula estructural o nombre químico tiene centros quirales, pero no se indica quiralidad, para cada centro quiral se hace referencia individual a los tres de la mezcla racémica (que tiene cualquier exceso enantiomérico), el enantiómero R puro y el enantiómero S puro.

[0059] En el contexto de esta invención, una disminución o aumento de un parámetro por evaluar significa un cambio de al menos el 5 % del valor correspondiente a ese parámetro. Más preferiblemente, una disminución o un aumento del valor significa un cambio de al menos el 10 %, incluso más preferiblemente al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 70 %, al menos el 90 % o el 100 %. En este último caso, puede darse el caso de que ya no haya un valor detectable asociado con el parámetro.

[0060] El uso de un compuesto o composición como medicamento como se describe en este documento se puede interpretar también como el uso de dicho compuesto o composición en la fabricación de un medicamento. De forma similar, siempre que un compuesto o composición se use como medicamento, también se puede usar para la fabricación de un medicamento, o en un método.

[0061] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que se incluyen los elementos que siguen a la palabra, pero que no se excluyen los elementos no mencionados específicamente. Además, la referencia a un elemento con el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" significa, por lo tanto, normalmente "al menos un/a". La palabra "alrededor de" o "aproximadamente", cuando se usa en asociación con un valor numérico (por ejemplo, aproximadamente 10), significa preferiblemente que el valor puede ser el valor dado (de 10) más o menos un 1 % del valor.

[0062] En el contexto de esta invención, una célula o una muestra puede ser una célula o una muestra de una muestra obtenida de un sujeto. Dicha muestra obtenida puede ser una muestra que se ha obtenido previamente de un sujeto. Dicha muestra puede obtenerse de un sujeto humano. Dicha muestra puede obtenerse de un sujeto no humano.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

[0063] Se infectaron ratones GM-CSF KO (ratones con inactivación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) a través de la vía de aerosol intrapulmonar usando  $1 \times 10^6$  ufc/50  $\mu$ l de *M. abscessus*. Las bacterias se administraron en una solución salina como dosis de 50  $\mu$ l a través de un dispositivo de jeringa de alta presión FMJ-250 (PennCentury) con un MicroSprayer acoplado (MicroSprayer, modelo IA-C; PennCentury, Filadelfia, PA, EE. UU.). Para confirmar la absorción bacteriana, se sacrificaron 3 ratones en las primeras 24 horas de exposición a bacterias y se extirparon los pulmones para determinar las unidades formadoras de colonias (UFC) en medio Middlebrook 7H11 complementado con OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa) con carbenicilina y cicloheximida.

[0064] La tigeciclina se reconstituyó en 300  $\mu$ l de solución salina libre de endotoxinas al 0,9 % (TekNova) inmediatamente antes de la administración para maximizar los efectos bactericidas, y los ratones recibieron la variante de dosis de TGC mediante administración por aerosol intrapulmonar usando el mismo dispositivo MicroSprayer y la metodología descritos anteriormente. Todos los grupos de tratamiento (5 ratones por grupo) recibieron una dosis de 50  $\mu$ l 5 días a la semana durante 4 semanas consecutivas. La tigeciclina se administró en tres dosis diferentes, que ascendían a 2,5 mg/dosis (2 grupos, es decir, 10 ratones en total), 1,25 mg/dosis y 0,25 mg/dosis.

[0065] Tras 4 semanas de tratamiento, los ratones se sacrificaron y se extirparon los pulmones para determinar las UFC en medio Middlebrook 7H11 complementado con OADC, carbenicilina y cicloheximida. El resultado de los recuentos de UFC se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1: Recuentos de UFC de *Mycobacterium abscessus* tras 4 semanas de tratamiento con tigeciclina inhalada**

	Recuento log <sub>10</sub> UFC	
	<i>Al inicio</i>	<i>Tras 4 semanas</i>
<b>Sin tratar</b>	4,80	3,93
<b>Tigeciclina inhalada 0,25 mg</b>	4,80	3,28
<b>Tigeciclina inhalada 1,25 mg</b>	4,80	0,695
<b>Tigeciclina inhalada 2,5 mg</b>	4,80	0,50

Para las cohortes de 2,5 mg, no fueron visibles colonias bacterianas después de cultivar tejido pulmonar de 9 de 10 ratones tratados con tigeciclina durante 4 semanas; un ratón padecía formación de abscesos, lo que condujo a una respuesta incompleta, con resultados de recuento de 0,5 log<sub>10</sub> UFC.

# REIVINDICACIONES

- 5 1. Glicilciclina para su uso en el tratamiento de un sujeto infectado con bacterias grampositivas, donde la glicilciclina se administra por inhalación,  
donde la glicilciclina es tigeciclina,  
donde el sujeto está infectado con una micobacteria del clado *M. abscessus*, o una de sus subespecies, y  
donde el sujeto está infectado con una infección pulmonar.
- 10 2. Glicilciclina para su uso según la reivindicación 1, donde el sujeto está infectado con una subespecie de micobacteria del clado *M. abscessus*, donde la subespecie es *M. abscessus* subespecie abscessus, *M. abscessus* subespecie bolletii o *M. abscessus* subespecie massiliense.
- 15 3. Glicilciclina para su uso según la reivindicación 1 o 2, donde el sujeto padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en fibrosis quística, bronquiectasia por fibrosis no quística, neumonía, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM) y tuberculosis.
4. Glicilciclina para su uso según la reivindicación 3, donde el sujeto padece fibrosis quística.
- 20 5. Glicilciclina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde se administra menos de 400 mg/día a un sujeto.
6. Glicilciclina para su uso según la reivindicación 5, donde se administra menos de 200 mg/día a un sujeto.
- 25 7. Glicilciclina para su uso según la reivindicación 5, donde se administra menos de 100 mg/día a un sujeto.
8. Glicilciclina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el tratamiento tiene al menos una eficacia de destrucción de 2 log.
- 30 9. Glicilciclina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la glicilciclina se formula como una formulación inhalable que comprende además un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como un estearato.
- 35 10. Glicilciclina para su uso según la reivindicación 9, donde la formulación inhalable comprende al menos un 80 % en peso de glicilciclina.
- 40 11. Glicilciclina para su uso según las reivindicaciones 9 o 10, donde la formulación inhalable comprende micropartículas de glicilciclina que tienen un diámetro de volumen inferior a 15 µm, preferiblemente inferior a 10 µm.
12. Glicilciclina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la glicilciclina se formula para su nebulización o inhalación de polvo seco, preferiblemente para su nebulización.
- 45 13. Glicilciclina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde la administración de la glicilciclina forma parte de un régimen multifármaco para el tratamiento de la infección bacteriana.