

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 278 449**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/015** (2006.01)**A61K 31/16** (2006.01)**A61K 31/165** (2006.01)**A61K 31/42** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61K 31/35** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99928901 .0**(86) Fecha de presentación : **30.06.1999**(87) Número de publicación de la solicitud: **1093363**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2001**(54) Título: **Composiciones para el tratamiento de trastornos asociados a la *Chlamydia*.**(30) Prioridad: **30.06.1998 AU PP4376/98**(73) Titular/es: **Karl William Baumgart  
North Shore Medical Centre  
Suite 7, Level 2, 66 Pacific Highway  
St. Leonards, NSW 2065, AU  
Thomas Julius Borody**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2007**(72) Inventor/es: **Baumgart, Karl William y  
Borody, Thomas Julius**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2007**(74) Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

Composiciones para el tratamiento de trastornos asociados a la *Chlamydia*.

5 **Ámbito técnico**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad vascular y de otras enfermedades que resultan de la infección por *Chlamydia pneumoniae*, son agravadas por la misma o están asociadas a la misma.

10

10 **Antecedentes de la invención**

La enfermedad vascular sigue siendo una importante causa de morbidez y mortalidad en todo el mundo. El desarrollo de placa ateromatosa dentro de las paredes vasculares seguido por complicaciones tales como la ruptura de placa con activación de la cascada de coagulación y oclusión del vaso redundando en infarto de tejido distante es responsable de la mayoría de los infartos de miocardio, los ataques isquémicos y las otras lesiones tisulares isquémicas. La terapia convencional para la enfermedad vascular persigue impedir o revertir la formación de coágulos o reducir factores de riesgo de enfermedad vascular tales como la dislipidemia o la hipertensión. La *Chlamydia pneumoniae* es un microorganismo que ha sido descrito recientemente, ha sido identificado en la placa aterosclerótica y ha sido incriminado como causante de la enfermedad vascular. Se trata de un patógeno intracelular obligado que crece dentro de los macrófagos y las células endoteliales. La infección con *C. pneumoniae* se caracteriza por la persistencia intracelular a continuación de la infección. Aproximadamente el 50% de la población son seropositivos para la *C. pneumoniae* en la vida adulta, y la mayoría de las personas adquieren la infección por la ruta respiratoria. Sin embargo, no todas las personas infectadas con *C. pneumoniae* desarrollan enfermedad vascular. Los porcentajes de recuperación del microorganismo han venido estando situados entre un 20 y un 60% de los sitios de tejido aterosclerótico, y el organismo no ha sido recuperado desde tejido vascular normal. Han sido desarrollados modelos animales en los cuales la infección con *C. pneumoniae* va seguida por el desarrollo de placa aterosclerótica. Hasta la fecha, sin embargo, los postulados de Koch no se han cumplido para *C. pneumoniae* en la enfermedad vascular aterosclerótica humana, y esto es en parte consecuencia de la seriedad del riesgo que revisten las pruebas por exposición al agente patógeno, así como del hecho de que el organismo es un patógeno intracelular obligado. Han sido publicados dos limitados estudios terapéuticos en los cuales parece darse un beneficio tras monoterapia con un antibiótico macrólido. En uno de estos estudios (Gupta S. et al., *Circulation* 1997, **96**, 404-407) se usó acitromicina, y el beneficio no era sostenido tras la terapia inicial. En el otro estudio (Gurfinkel E. et al., *Lancet* 1997, **350**, 404-407) se usó roxitromicina como terapia única y se describió un beneficio en número limitado, si bien no se ha descrito aún un prolongado seguimiento. En otro estudio (Sinisalo J. et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 1998, **41**, 85-92) fueron usados como monoterapia antibióticos de tetraciclina, y no se constató beneficio clínico alguno.

En el caso de los patógenos intracelulares "difíciles de erradicar", el uso extensivo de regímenes de antibiótico único tiene serias consecuencias potenciales adversas para la población en general, así como para los individuos que puedan desarrollar infecciones resistentes. Importantes ejemplos de estos problemas en otros sectores de la práctica clínica incluyen la tuberculosis, la lepra y las infecciones por *Helicobacter pylori*. Una adicional característica de las infecciones en gran medida intracelulares tales como aquéllas en las cuales se ha pasado a usar regímenes de tratamiento con combinaciones de fármacos es la relativa al concepto de "supresión" frente al de "erradicación" a continuación del tratamiento. A pesar de que una tanda de macrólidos en el tratamiento de *C. pneumoniae* puede redundar clínicamente en una temprana mejoría aparentemente mensurable, los pacientes siguen estando en situación de riesgo de desarrollar una recrudescencia de la infección intracelular, que ha sido meramente suprimida y no erradicada. Con el renovado crecimiento de la bacteria, la enfermedad vuelve y disminuye la probabilidad de respuesta a una terapia repetida, con el espectro de la resistencia antimicrobiana. Además, el uso extensivo de regímenes de antibiótico único puede redundar en una mayor resistencia entre la *C. pneumoniae* y otros importantes patógenos humanos distintos de los que se tratan. Hasta ahora no se había comprendido que la monoterapia con antibiótico que podía redundar en una mejora transitoria de los parámetros clínicos era en realidad una indicación de la supresión del crecimiento bacteriano, con una probable entrada de las bacterias en una fase de infección más intracelular pero crónica.

55 Hay por consiguiente necesidad de métodos para tratar las afecciones asociadas a la infección por *C. pneumoniae* y por similares microorganismos susceptibles que como tales métodos sirvan para tratar la infección inicial para impedir la fase crónica de infección con sus consecuencias de persistencia de la enfermedad y de aumento de la resistencia bacteriana.

60 Los presentes inventores han descubierto que un régimen de terapia multifármaco es bien tolerado y tiene una superior eficacia clínica en la resolución de infecciones ocasionadas por la especie *Chlamydia* y por similares microorganismos susceptibles, y en particular por la *C. pneumoniae*, en comparación con la monoterapia. Ciertamente, el método de tratamiento de la presente invención es más probable que cure la infección en lugar de simplemente suprimirla, y es más probable que impida el desarrollo de aislados resistentes.

65 Antes de la fecha de la presente invención no ha sido estudiado el uso de múltiples antibióticos para la infección por *C. pneumoniae*. Los expertos de sector que han iniciado pruebas clínicas antes y después de la fecha de la presente invención han usado solamente regímenes de agente único. Con anterioridad a la fecha de la presente

invención no se había considerado necesario o deseable usar regímenes de múltiples antibióticos para el tratamiento de *Chlamydia pneumoniae*, otras especies *Chlamydia* y similares microorganismos susceptibles. Además, a pesar de que en el pasado ha habido para tales infecciones terapias que han sido consideradas adecuadas en el pasado, los presentes inventores han observado que con el paso del tiempo ha habido en las comunidades un cambio de la 5 susceptibilidad bacteriana hacia infecciones más “difíciles de curar” que requieren la invención y el desarrollo de terapias más agresivas pero inocuas. Es un objetivo de la presente invención el de aportar una terapia mejorada de este tipo.

#### Breve exposición de la invención

10 En consecuencia, en una primera realización la presente invención aporta el uso de un primer antibiótico o agente antimicrobiano seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acitromicina, claritromicina y roxitromicina, un segundo antibiótico o agente antimicrobiano que es una rifamicina y un tercer antibiótico o agente antimicrobiano que es doxiciclina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección 15 crónica por *Chlamydia pneumoniae* en un paciente que tenga necesidad de tal tratamiento.

#### Descripción detallada de la invención

20 En toda esta descripción debe entenderse que la palabra “comprendiendo” significa “incluyendo principalmente, pero no necesariamente tan sólo”. Debe entenderse que las variantes tales como “comprenden” o “comprende” tienen significados correspondientes.

25 La presente invención aporta composiciones farmacéuticas para tratar pacientes que tengan enfermedad vascular o estén en situación de riesgo de contraerla a continuación de una infección con *C. pneumoniae*. El tratamiento redonda en una curación de la infección y una reversión del estado clínico. La invención adicionalmente aporta combinaciones de agentes antimicrobianos que son eficaces contra *C. pneumoniae*. La invención por consiguiente aporta composiciones farmacéuticas para el tratamiento no solamente de las complicaciones vasculares de las infecciones por *Chlamydia*, sino también de los trastornos que resultan de tales infecciones o se ven agravados por las mismas. Tales trastornos incluyen el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la demencia y las infecciones clamidiales mucosales 30 urinarias y ginecológicas.

35 Así, la invención aporta composiciones farmacéuticas para la erradicación de las infecciones persistentes por *Chlamydia* en individuos con trastornos que son una manifestación de dicha infección o a los cuales la misma contribuye. Estos trastornos incluyen la enfermedad vascular aterosclerótica que afecta a las arterias coronarias, a la aorta, a las arterias carótidas y a otras arterias, incluyendo la enfermedad renovascular y glomerular, la enfermedad vascular aórtica, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad carótida o cerebrovascular, la fibrilación atrial y otras arritmias cardíacas, el infarto de miocardio, la angina inestable o estable, la enfermedad cardíaca valvular, la cardiomiopatía, la miocarditis y la vasculitis; la infección del tracto respiratorio superior o inferior; la neumonía; el asma; la limitación crónica del flujo de aire; la sarcoidosis; el cáncer de pulmón; la hepatitis granulomatosa; la demencia y las 40 infecciones mucosales ginecológicas y urológicas.

45 Además, las composiciones farmacéuticas de la invención, además de tener aplicación para las infecciones clamidiales, tienen utilidad para los síndromes clínicos que resultan de la infección por micoplasma, la infección por *Bartonella*, la leptospirosis y la fiebre Q.

50 En una forma amplia, la presente invención se refiere al tratamiento de pacientes con una previa o actual infección con *C. pneumoniae* administrando una combinación de antibióticos o agentes antimicrobianos como los que se definen en la reivindicación 1. Una principal aplicación de la presente invención es para el tratamiento de pacientes con enfermedad vascular o en situación de riesgo de contraerla a continuación de una infección con *C. pneumoniae*.

55 En otra forma adicional, la invención aporta una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección asociada a infección por *Chlamydia pneumoniae* en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo la composición acitromicina, rifampicina y doxiciclina.

60 En la composición farmacéutica, preferiblemente el segundo antibiótico o agente antimicrobiano está provisto de un recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

65 En una forma de la composición farmacéutica, el recubrimiento o los recubrimientos están adaptados para hacer que los antibióticos o agentes antimicrobianos primero y segundo sean liberados en ambientes primero y segundo en el tracto gastrointestinal de un paciente a quien se le administra la composición, siendo una cantidad eficaz del primer antibiótico o agente antimicrobiano capaz de ser absorbida pasando a la corriente sanguínea del paciente desde el primer ambiente, y siendo una cantidad efectiva del segundo antibiótico o agente antimicrobiano capaz de ser absorbida pasando a la corriente sanguínea del paciente desde el segundo ambiente.

En otra forma de la composición farmacéutica, la composición comprende adicionalmente un tercer antibiótico o agente antimicrobiano provisto de un tercer recubrimiento farmacéuticamente aceptable. Típicamente, el tercer recubrimiento está adaptado para hacer que el tercer antibiótico o agente antimicrobiano sea liberado en un tercer ambiente en el tracto gastrointestinal de un paciente a quien se le administra la composición, siendo una cantidad efectiva del 5 tercer antibiótico o agente antimicrobiano capaz de ser absorbida pasando a la corriente sanguínea del paciente desde el tercer ambiente.

Preferiblemente, en esta forma de la composición farmacéutica el primer antibiótico o agente antimicrobiano es acitromicina, claritromicina o roxitromicina, el segundo antibiótico o agente antimicrobiano es una rifamicina, y típicamente 10 rifampicina, y el tercer antibiótico o agente antimicrobiano es doxiciclina.

En un método de tratamiento particularmente preferido se administran acitromicina en una cantidad de 500 mg por día, rifampicina en una cantidad de 300 mg por día y doxiciclina en una cantidad de 100 mg por día; efectuándose la 15 administración diariamente por espacio de cuatro semanas.

En otro método de tratamiento particularmente preferido se administran claritromicina en una cantidad de 500 mg por día, rifampicina en una cantidad de 300 mg por día y doxiciclina en una cantidad de 100 mg por día; efectuándose la 20 administración por vía oral y diariamente por espacio de cuatro semanas.

Una composición farmacéutica preferida según la invención incluye acitromicina en una cantidad de 250 mg, rifampicina en una cantidad de 150 mg y doxiciclina en una cantidad de 50 mg.

Otra composición farmacéutica preferida según la invención incluye claritromicina en una cantidad de 250 mg, rifampicina en una cantidad de 150 mg y doxiciclina en una cantidad de 100 mg.

25 Los ejemplos de agentes antimicrobianos de la clase de las rifamicinas que son adecuados para ser usados en los métodos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen la rifampicina, la rifabutina y la rifapentina.

30 Las dosis de los antibióticos o agentes antimicrobianos que se usan en esta invención están de acuerdo con sus gamas de dosificación inocuas que están acreditadas y son del dominio público cuando los mismos son usados en monoterapia para el tratamiento de otras afecciones.

Tales dosificaciones para antibióticos o agentes antimicrobianos son perfectamente conocidas para los facultativos 35 médicos y van desde 0,0005 hasta 50 g por día, en dependencia del agente. Las dosificaciones inocuas de los antibióticos y agentes antimicrobianos que están destinados a ser usados en los métodos de la presente invención están descritas, por ejemplo, en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Trigésimo Primera Edición (The Royal Pharmaceutical Society, Londres, 1996). La administración puede efectuarse por las rutas oral, intravenosa, intraarterial, 40 intramuscular, inhalatoria, tópica y subcutánea. Típicamente, la administración se efectúa por la ruta oral. La administración de cada uno de los antibióticos o agentes antimicrobianos puede hacerse en una única dosis diaria o bien en dos o más dosis por día. Típicamente, los antibióticos o agentes antimicrobianos le son administrados al paciente en esencia simultáneamente, si bien no tienen que serlo.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención típicamente incluyen las sustancias activas en cantidades de un 10% a un 100% de las respectivas dosis diarias, y más típicamente de un 20% a un 50% de las dosis diarias.

Típicamente, la combinación de los antibióticos primero y segundo, y opcionalmente uno o varios antibióticos o 50 agentes antimicrobianos adicionales, es administrada por espacio de un periodo de tiempo de entre 1 y 28 días. Sin embargo, el tratamiento puede ser continuado, según pueda estar indicado en determinadas circunstancias clínicas, y en especial en los pacientes previamente tratados, por espacio de un periodo de tiempo de hasta 6 meses. Puede estar indicada una terapia más prolongada en los pacientes que no pueden recibir una terapia inicial a dosis adecuadas debido a una intolerancia a cualesquiera de los agentes antimicrobianos de la composición, en los pacientes que experimentan una recidiva de su estado clínico, o en los pacientes que evidencian inflamación continuada o marcadores inflamatorios continuados.

55 El tratamiento de las afecciones asociadas a *C. pneumoniae* es típicamente continuado hasta que se establecen los estados siguientes en el paciente: una detección de *C. pneumoniae* por PCR (PCR = reacción en cadena de la polimerasa) en la sangre periférica reducida hasta niveles indetectables; normalización de los marcadores inflamatorios que incluyen la ESR (ESR = velocidad de sedimentación de eritrocitos), la CRP (CRP = proteína C-reactiva) y la proteína amiloide A sérica; reducción del título de IgA anti-*C. pneumoniae* y reducción del título de IgG anti-*C. pneumoniae*; 60 desaparición de la *C. pneumoniae* identificable en las biopsias intestinales o bronquiales según determinación efectuada por métodos de detección de antígenos o métodos moleculares; y desaparición de la *C. pneumoniae* en los análisis del esputo o de la deposición según determinación efectuada por métodos de detección de antígenos o métodos moleculares. Se utilizan similares indicadores diagnósticos para supervisar la eficacia de un método de tratamiento de la invención para microorganismos susceptibles similares a la *C. pneumoniae*.

Preferiblemente, el tratamiento inicial va seguido por una terapia de mantenimiento con dosificación intermitente de antibióticos en combinación con carácter periódico, pudiendo dicha terapia de mantenimiento extenderse por espa-

cio de un periodo de tiempo de un día adicional o varios días adicionales por mes durante adicionales meses o años. En algunos pacientes, los organismos durmientes o persistentes pueden requerir que los regímenes de tratamiento se prolonguen durante muchos años.

5 En una forma preferida, la invención aporta composiciones farmacéuticas presentadas en un formato adecuado para específicas circunstancias clínicas. Estos métodos especiales de administración están recomendados, por ejemplo, para pacientes con enfermedad vascular, síndromes de neumonía atípica o enfermedad inflamatoria pélvica en particular. Como se describe más detalladamente más adelante, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden preverse como formas de dosificación única que liberen de manera controlada las sustancias activas al interior de la corriente 10 sanguínea del paciente a quien le son administradas, para así impedir un repentino incremento de la concentración en plasma de los agentes como el que se produciría si dichas composiciones farmacéuticas fuesen administradas en forma de tabletas independientes, por ejemplo. Puesto que los pacientes con afecciones como las indicadas anteriormente a título de ejemplo a menudo están malos y a menudo siguen otra terapia, se contempla que estos mejoramientos del suministro de los agentes activos reducirá las vivencias adversas experimentadas por los pacientes, incluyendo la 15 intolerancia del tracto gastrointestinal, y minimizará las interacciones con la otra terapia concomitante. El envasado en forma de combinación que se describe a continuación debería también servir para facilitar el cumplimiento de la prescripción facultativa y por consiguiente para acrecentar los resultados clínicos.

Una composición farmacéutica puede preverse en envasado secuencial para cada agente antimicrobiano o en en- 20 vasado que facilite el diario cumplimiento de la prescripción facultativa y en el cual los agentes antimicrobianos estén combinados dentro de una cápsula o tableta común. En una forma adicional, se prevé un paquete secuencial de medicaciones para uso intravenoso o intramuscular seguido por un uso oral.

En una forma de tratamiento, el tratamiento comprende además la administración de una o varias otras medicacio- 25 nes usadas en el tratamiento de la enfermedad coronaria y de otras enfermedades vasculares.

En otra forma del tratamiento, el tratamiento comprende adicionalmente la administración de una o varias otras medicaciones que estimulen los mecanismos de defensa del huésped que son importantes para la erradicación de patógenos intracelulares.

30 Preferiblemente, el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular incluye adicionalmente la administración de uno o varios agentes adicionales seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de inhibidores selectivos y no selectivos de ciclooxigenasa tales como aspirina; otros fármacos antiplaquetarios tales como ticlodipina o clopidogrel; betabloqueantes; antiarrítmicos; bloqueantes de los canales del calcio; otros fármacos anticoagulantes tales como Coumadin o heparina; medicinas basadas en nitrato e inhibidores de HMG-CoA reductasa. Los ejemplos de betabloqueantes incluyen el Inderal, el metoprolol y el atenolol; los ejemplos de antiarrítmicos incluyen la amiodarona, la lignocaína, el sotalol y la flecanida; los ejemplos de bloqueantes de los canales del calcio incluyen la amlodipina, el diltiazem y el verapamil; y los ejemplos de medicinas basadas en nitrato incluyen la isosorbida mononitrito y la nitroglicerina.

40 El tratamiento de los pacientes que puedan tener infección persistente por *Chlamydia* puede incluir adicionalmente la administración de uno o varios modificadores de la respuesta inmune seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de citoquinas, incluyendo la interleuquina 1, la interleuquina 2, la interleuquina 3, la interleuquina 4, la interleuquina 5, la interleuquina 6, la interleuquina 7, la interleuquina 8, la interleuquina 9, la interleuquina 10, la interleuquina 11, la interleuquina 12, la interleuquina 13, la interleuquina 14, la interleuquina 15, la interleuquina 16, la interleuquina 17, la interleuquina 18, la interleuquina 19 y la interleuquina 20; factores estimuladores de colonias, incluyendo el G-CSF y el GM-CSF; factores de necrosis tumoral alfa y beta; interferón alfa, beta y gamma; péptidos que se fijan a los receptores de superficie de los macrófagos y los linfocitos; glicoproteínas que imitan a citoquinas; y otras moléculas mediadoras.

50 El tratamiento puede incluir adicionalmente la administración de uno o varios otros fármacos con actividad inmunosupresora cuando estén presentes una inflamación activa o respuestas inmunes del huésped inapropiadamente desviadas y dañinas. Los ejemplos de adecuados fármacos con actividad inmunosupresora incluyen la prednisona y los esteroides afines, la azatioprina, el mofetil micofenolato y afines antagonistas de purinas, la ciclofosfamida y agentes alquilantes afines, el metotrexato y afines antagonistas de folatos, la talidomida, la cloroquina y compuestos antimaláricos afines, el levamisol y la ciclosporina A y similares agentes inmunosupresores, incluyendo la rapamicina y el FK506.

60 Análogamente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente una o varias otras medicaciones usadas en el tratamiento de la enfermedad coronaria y de otras enfermedades vasculares y/o una o varias otras medicaciones que estimulen a los mecanismos de defensa del huésped que son importantes en la erradicación de patógenos intracelulares, siendo tales medicaciones como se ha descrito aquí más ampliamente con anterioridad.

65 Las dosificaciones de los agentes adicionales tales como los que se han citado aquí anteriormente a título de ejemplo, cuando los mismos son usados en los métodos de la presente invención, están de acuerdo con sus gamas de dosificaciones acreditadas e inocuas y del dominio público. Tales dosificaciones son perfectamente conocidas para los facultativos médicos y están descritas, por ejemplo, en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Trigésimo Primera Edición (The Royal Pharmaceutical Society, Londres, 1996).

Cada uno de los antibióticos o agentes antimicrobianos que se coadministran puede serle administrado al paciente y puede ser ingerido por el mismo en forma de medicación independiente, o sea por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas o sobrecitos independientes, o bien en forma de agentes administrados por vía intravenosa por separado. Tales tabletas o cápsulas pueden ser envasadas y administradas al paciente en un paquete de envases independientes 5 que facilite el cumplimiento de la prescripción facultativa, por ejemplo. Como alternativa, distintas tabletas, cápsulas, etc. pueden ser envasadas en envases tipo blister diseñados para guiar al paciente para ayudarle a cumplir con el protocolo de dosificación. Por ejemplo, cuando un método de la invención suponga la administración de tres medicaciones distintas, puede diseñarse un envase tipo blister para alojar las tres medicaciones distintas en el envase tipo 10 blister de forma tal que se dirija al paciente para que tome una dosis de mañana de cada una de las tres medicaciones, una dosis de mediodía de dos de las medicaciones, y una dosis vespertina de las tres medicaciones de nuevo. En una disposición de este tipo, cada tira de envase tipo blister de medicaciones podría constituir la terapia de un 15 día, incrementando con ello la probabilidad de que el paciente cumpla efectivamente con la prescripción facultativa. Resultarán obvias otras variaciones de la disposición que ha sido descrita, de acuerdo con el deseado protocolo de dosificación.

15 Como alternativa, para simplificar adicionalmente la administración de las medicaciones al paciente y el cumplimiento del protocolo de dosificación por parte del paciente, la combinación de medicaciones puede preverse en forma de micropartículas o microgránulos, típicamente microencapsulados, y puede incluirse en una única cápsula o tableta una masa predeterminada de cada fármaco, preferiblemente en su forma microencapsulada. Como alternativa, las medicaciones pueden ponerse en forma de tabletas o cápsulas independientes que son entonces incorporadas a una única 20 tableta o cápsula de mayor tamaño como la forma de dosificación final. De esta manera, con la combinación de dos, tres o más agentes antimicrobianos de los descritos anteriormente opcionalmente junto con una o varias otras medicaciones de las descritas anteriormente puede formarse una forma de dosificación única para simplificar el proceso de medicación y suministrar combinaciones de dosis especiales que no están actualmente disponibles en las tabletas y 25 cápsulas de tamaño normalizado que existen actualmente en el mercado.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o varios excipientes, adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que son del dominio público en la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas por los procedimientos que son conocidos en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas, entre los que se incluyen los de mezcla, molienda, homogeneización, puesta en suspensión, disolución, emulsionado, puesta en dispersión y, cuando ello sea apropiado, mezcla de los agentes activos, opcionalmente junto con uno o varios excipientes, diluyentes, vehículos y adyuvantes.

35 Para administración oral, una composición farmacéutica puede estar en forma de tabletas, trociscos, píldoras, pastillas, cápsulas, elixires, polvos, incluyendo los polvos liofilizados, soluciones, gránulos, suspensiones, emulsiones, jarabes y tinturas. Pueden también prepararse formas de liberación lenta o de liberación retardada, por ejemplo en forma de partículas recubiertas, tabletas multicapa o microgránulos.

40 Las formas sólidas para administración oral pueden contener aglutinantes, edulcorantes, agentes desintegrantes, diluyentes, saborizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes de retardo en el tiempo. Los aglutinantes adecuados incluyen la goma acacia, la gelatina, el almidón de maíz, la goma tragacanto, el alginato sódico, la carboximetilcelulosa o el polietilenglicol. Los edulcorantes adecuados incluyen la sacrosa, la lactosa, la glucosa, el aspartamo o la sacarina. Los adecuados agentes desintegrantes incluyen el almidón de maíz, la metilcelulosa, 45 la polivinilpirrolidona, la goma de xantano, la bentonita, el ácido algínico o el agar. Los diluyentes adecuados incluyen la lactosa, el sorbitol, el manitol, la dextrosa, el caolín, la celulosa, el carbonato cálcico, el silicato cálcico o el fosfato dicálcico. Los adecuados agentes saborizantes incluyen el aceite de menta piperita, el aceite de pirola y los saborizantes de cereza, naranja o frambuesa. Los adecuados agentes de recubrimiento incluyen polímeros o copolímeros de 50 ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, cefina, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen el benzoato sódico, la vitamina E, el tocoferol alfa, el ácido ascórbico, el metilparaben, el propilparaben o el bisulfito sódico. Los lubricantes adecuados incluyen el estearato magnésico, el ácido esteárico, el oleato sódico, el cloruro sódico o el talco. Los adecuados agentes de retardo en el tiempo incluyen el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo.

55 Las formas líquidas para administración oral pueden contener, además de los agentes activos, un vehículo líquido. Los adecuados vehículos líquidos incluyen el agua, aceites tales como el aceite de oliva, el aceite de cacahuete, el aceite de sésamo, el aceite de girasol, el aceite de cártamo, el aceite de katchung, el aceite de coco, la parafina líquida, el etilenglicol, el propilenglicol, el polietilenglicol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el glicerol, los alcoholes grasos, los triglicéridos o mezclas de los mismos.

60 Las suspensiones para administración oral pueden incluir adicionalmente agentes dispersantes y/o agentes de suspensión. Los adecuados agentes de suspensión incluyen la carboximetilcelulosa sódica, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la polivinilpirrolidona, el alginato sódico o el alcohol cetílico. Los adecuados agentes dispersantes incluyen la lecitina, ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos tales como ácido esteárico, polioxietileno sorbitol mono- o di-oleato, -estearato o -laurato, polioxietileno sorbitan mono- o di-oleato, -estearato o -laurato y compuestos similares.

Las emulsiones para administración oral pueden incluir además uno o varios agentes emulsionantes. Los adecuados agentes emulsionantes incluyen agentes dispersantes como los citados anteriormente a título de ejemplo o gomas naturales tales como la goma acacia o la goma tragacanto.

- 5 En las composiciones farmacéuticas pueden aplicarse recubrimientos a las medicaciones preferiblemente para suministrar los agentes antimicrobianos de manera diferenciada a distintas regiones del tracto gastrointestinal. Los recubrimientos pueden ser aplicados, por ejemplo, a tabletas de las medicaciones que son entonces incorporadas a una forma de dosificación única tal como una tableta o cápsula. Como otra posibilidad, los recubrimientos pueden ser aplicados en un proceso de microencapsulación, y con las medicaciones microencapsuladas pueden hacerse tabletas o cápsulas para así tener todas las medicaciones microencapsuladas en una forma de dosificación única. Por ejemplo, los agentes antimicrobianos pueden ser recubiertos, por ejemplo por microencapsulación, de forma tal que sean liberados a distintas velocidades en el lumen gástrico, el duodeno distal y más allá, acrecentándose así la absorción y reduciéndose la reacción cruzada entre las medicaciones. Típicamente, en esta forma se aplica a un antibiótico o agente antimicrobiano un recubrimiento que maximiza su liberación en una parte del tracto gastrointestinal en la cual dicho antibiótico o agente antimicrobiano es absorbido con la máxima eficacia, y que minimiza su liberación en otras partes del tracto gastrointestinal.

20 Por ejemplo, en una composición que contenga acitromicina, rifampicina y doxiciclina, la acitromicina puede ser microencapsulada para que se disuelva en el ambiente ácido gástrico, mientras que los otros dos agentes activos son microencapsulados para que prácticamente no se disuelvan en ese ambiente, siendo la doxiciclina recubierta para que sea liberada en las condiciones que reinan dentro de la segunda parte del duodeno, y siendo la rifampicina recubierta para que sea liberada más distalmente. De tal manera, los agentes son liberados a ambientes en los cuales los mismos son absorbidos fácilmente, y se minimiza la posibilidad de que los mismos experimenten reacción cruzada.

25 Como posibilidad adicional, una composición farmacéutica puede ponerse en una forma de dosificación multicapa en la cual los antibióticos o agentes antimicrobianos estén previstos en capas distintas, o bien en forma de un núcleo y una o varias capas distintas, estando las sustancias activas separadas por al menos un recubrimiento de forma tal que una sustancia activa prevista en una capa exterior sea liberada en primer lugar para así pasar a la corriente sanguínea de un paciente en una región apropiada del tracto gastrointestinal, y uno o varios otros antibióticos o agentes antimicrobianos previstos en una o varias capas interiores sean liberados con posterioridad, cuando el primer agente activo haya sido en sustancia liberado y haya sido disuelto o erosionado un recubrimiento que lo separe del otro agente activo o de los otros agentes activos.

30 35 Son del dominio público en la técnica las regiones del tracto gastrointestinal en las cuales son absorbidos con la máxima eficacia los antibióticos o agentes antimicrobianos que se usan en los métodos o las composiciones de la presente invención. Análogamente, son del dominio público en la técnica los recubrimientos para sustancias farmacéuticamente activas que son adecuados para retardar la liberación de las sustancias hasta que las mismas lleguen a ambientes predeterminados dentro del tracto gastrointestinal, al igual como lo son las técnicas de microencapsulación con tales materiales. Son ejemplos de referencias que describen tales recubrimientos y técnicas la Kirk-Othmer's Encyclopedia of Chemical Technology, Cuarta Edición, Volumen 7, pp. 274-300 (Wiley-Interscience, 1993) y las referencias que ahí se citan; la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Edición, Capítulos 90 y 91 (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990) y las referencias que ahí se citan; las Patentes Australianas números 601974 y 603568 y las referencias que ahí se citan; y las Patentes Estadounidenses números 5914132, 5910322 y 588550 y las referencias que ahí se citan. Otras referencias relevantes incluyen las siguientes:

**Ranade, V.V.**, *J. Clin. Pharmacol.*, 1991, **31**, 2-16;

**Smart, J.D. et al.**, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1984, **36**, 295;

**Hovgaard, L. and Brondsted, H.**, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1996, **13**, 185-223; y

**Leopold, C.S.**, *Pharm. Sci. Technol. Today*, 1999, **2**, 197-204.

55 60 Los ejemplos de recubrimientos para dirigir la liberación de una sustancia farmacéutica en el estómago incluyen celulosas modificadas tales como la hidroximetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa, gomas de polisacáridos, la goma tragacanto, la carboximetilcelulosa sódica, el chitosan y los acrilatos y metacrilatos. Cuando se deseé que un antibiótico o agente antimicrobiano de una composición farmacéutica de la invención sea liberado en el estómago, no es necesario dotar de un recubrimiento al antibiótico o agente antimicrobiano. El recubrimiento para dirigir la liberación de un antibiótico o agente antimicrobiano de una composición farmacéutica de la invención en el estómago puede consistir, por ejemplo, en polímeros de los que son suministrados por la Röhm GmbH, de Alemania, y se venden con las marcas de fábrica Eudragit E, Eudragit RL y Eudragit RS.

65 Los ejemplos de recubrimientos para hacer que la liberación de una sustancia farmacéutica tenga lugar en el intestino inferior incluyen recubrimientos entéricos tales como copolímeros de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa y copolímeros maleicos de estirol (Agyilirah, G.A. et al., en *Polymers for Controlled Drug Delivery*, pp. 39-66; Tarcha, P.J. ed., CRC Press, Boca Raton (1991)).

Los ejemplos de recubrimientos para hacer que la liberación de una sustancia farmacéutica tenga lugar en el colon incluyen recubrimientos poliméricos resistentes al pH tales como Eudragit L y Eudragit S y polímeros bioerosionables tales como goma laca, etilcelulosa, acetato ftálico de celulosa y ftalatos de celulosa modificados tales como hidroxipropilmcelulosa ftálico, celulosa acetato trimelitato, poli(acetato de vinilo/ alcohol vinílico) ftálico y ésteres mixtos de acetoacetato de celulosa (Patente Estadounidense N° 5811121).

Los recubrimientos pueden ser aplicados a las sustancias activas desde una solución en disolventes orgánicos o disolventes acuoso-orgánicos. Los recubrimientos pueden incluir aditivos tales como plastificantes, como por ejemplo ésteres de ácido ftálico tales como ftalato de dibutilo, triacetina, alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, ésteres de ácido cítrico, succinato de dibutilo y compuestos similares; dispersantes particulados tales como talco y dióxido de titanio; y colorantes tales como óxidos o tintes metálicos. Los disolventes que pueden ser usados incluyen el metanol, el etanol, el isopropanol, la acetona, el diclorometano, el éter dietílico, el acetato de etilo y mezclas de los mismos. La elección del disolvente viene primariamente determinada por la solubilidad del polímero y la facilidad de evaporación del disolvente. La selección del tipo y de la cantidad de disolvente, de plastificante opcional y/o de particulado sólido inerte opcional y del proceso de recubrimiento se efectúa sobre la base del específico material de recubrimiento que se use, según los criterios que son conocidos para los expertos en la técnica en cuestión. Los métodos de recubrimiento son conocidos para los expertos en la técnica en cuestión y pueden utilizar equipos tales como lechos fluidizados, tambores perforados y equipos de pulverización.

## 20 Ejemplos

### Ejemplo 1

#### *Tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca coronaria*

25 Diez pacientes de 48-75 años de edad habían tenido infarto de miocardio y recibían terapia aguda con agentes trombólíticos. A continuación fueron sometidos a angiografía coronaria y posteriormente a la colocación de stents o a cirugía de bypass de las arterias coronarias. Los valores de colesterol de línea base eran relativamente bajos, estando al nivel de menos de 5,5 mmoles/l. A pesar del buen tratamiento convencional, cada paciente desarrolló angina recurrente dentro de un periodo de 12 meses a partir de la revascularización, según quedó documentado mediante las correspondientes pruebas de ejercicio con Sestamibi. Las verificaciones serológicas efectuadas mediante análisis de microinmunofluorescencia y ELISAs (ELISAs = inmunoanálisis ligados a enzimas) confirmaron la "persistente" infección con *C. pneumoniae* con elevados niveles de anticuerpos IgA e IgG. Los pacientes fueron tratados con una combinación de rifampicina 300 mg por día y doxicilina 100 mg dos veces al día, así como roxitromicina 150 mg dos veces al día por espacio de un mes. Los síntomas de la enfermedad cardíaca isquémica disminuyeron a continuación de la terapia, y los estudios de ejercicio progresivo con Sestamibi confirmaron la mejoría. Dieciocho meses después, ningún paciente ha tenido recurrencia de su enfermedad o progresión de su enfermedad. Los análisis de células mononucleares de la sangre periférica pusieron de manifiesto una reducción del DNA de *C. pneumoniae* detectable (por PCR) tras la terapia, y declinaron los anticuerpos IgA específicos.

### 40 Ejemplo comparativo 2

#### *Tratamiento de pacientes con neumonía atípica y fibrilación atrial*

45 Habían sido hospitalizados tres pacientes de 40-72 años de edad con fiebre, tos y disnea. Dichos pacientes habían presentado signos clínicos y radiológicos de neumonía bilateral y evidencia de importante hipoxia en estudios de los gases de la sangre arterial. En cada paciente, la neumonía fue investigada mediante serología de fase aguda y convaleciente, y se comprobó que era debida a *C. pneumoniae*. Todos los pacientes tenían fibrilación atrial de ataque reciente. Los pacientes recibieron tratamiento con doxiciclina 100 mg por día y acitromicina 500 mg dos veces al día por espacio de tres semanas. En cada paciente, la fibrilación atrial quedó resuelta en una semana y la neumonía quedó resuelta en tres semanas. Un año más tarde, ningún paciente ha tenido recurrencia de la fibrilación atrial.

### Ejemplo comparativo 3

#### *55 Tratamiento de pacientes con enfermedad vascular, infección por *C. pneumoniae* y cáncer*

Un paciente varón de 68 años de edad había sido sometido a endarterectomías de las carótidas bilaterales. Dos años más tarde desarrolló obstrucción del conducto biliar común. Un año después le fue diagnosticado cáncer de la cabeza del páncreas con metástasis hepáticas. El paciente fue sometido a anastomosis paliativa del intestino delgado. 60 El paciente desarrolló angina. Mediante análisis por microinmunofluorescencia se comprobó que el paciente tenía persistentes anticuerpos IgA e IgG anti-*C. pneumoniae*. El paciente rehusó la quimioterapia citotóxica para su cáncer de páncreas. El paciente comenzó una terapia con 3 millones de unidades de interleuquina-2 (administrada por vía subcutánea 4 días cada mes), *Mycobacterium w* muerto ( $10^7$  organismos sc) y antibióticos combinados que incluían doxiciclina 100 mg al día (tres semanas) y roxitromicina 150 mg por día (tres semanas). Tras tres meses de terapia se 65 había producido una regresión de más de un 80% de las lesiones metastásicas del cáncer pancreático. Su CA19-9 volvió a alcanzar un nivel indetectable. Se comprobó que las células CD4 T circulantes que no habían expresado TNF (TNF = factor de necrosis tumoral) o interferón gamma antes de la terapia con citoquina tenía expresión citoplasmática de TNF e interferón gamma tres meses después de la terapia con citoquina. Su angina cesó sin cambios del electrocardiograma,

# ES 2 278 449 T3

y no se reprodujo. El paciente sigue bien tres años más tarde, sin angina y sin evidencia de enfermedad vascular, y no presenta signos de metástasis según las exploraciones efectuadas por PET (PET = tomografía por emisión de positrones). Es negativa la serología de IgA anti-*C. pneumoniae*.

## 5 Ejemplo 4

### *Composición farmacéutica*

Lo descrito a continuación es ilustrativo de una composición farmacéutica según la invención.

10

#### *Recubrimiento de doxiciclina*

15

Se prepara una solución de Eudragit L100-55 (100 partes en peso) y ftalato de dibutilo (20 partes en peso) en isopropanol:acetona:agua (37:9:1 en peso; 1000 partes en peso), y se pone en suspensión en la solución talco micronizado (40 partes en peso). La solución es aplicada como recubrimiento a una preparación comercial finamente pulverizada de doxiciclina que incluye lactosa como ingrediente inerte (200 partes en peso) en una recubridora de tambor perforado manteniendo una temperatura del lecho/aire de salida de aproximadamente 30°.

#### *Recubrimiento de rifampicina*

20

Una solución de ftalato de hidroxipropilmethylcelulosa (100 partes en peso) y alcohol cetílico (5 partes en peso) en acetona:etanol (2,5:1 en peso, 1300 partes en peso) es aplicada por pulverización a una preparación comercial finamente pulverizada de rifampicina que contiene lactosa como ingrediente inerte (200 partes en peso) en un aparato de lecho fluidizado con pistolas pulverizadoras colocadas encima del lecho.

25

#### *Preparación de composición farmacéutica en forma de dosificación*

30

Se mezclan acitromicina, rifampicina recubierta y doxiciclina recubierta en unas proporciones de 5:3:1 en peso de sustancias activas, y porciones de la mezcla son encapsuladas en cápsulas de gelatina que contienen cada una 125 mg de acitromicina, 75 mg de rifampicina y 25 mg de doxiciclina.

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

- 5        1. Uso de un primer antibiótico o agente antimicrobiano seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acitromicina, claritromicina y roxitromicina, un segundo antibiótico o agente antimicrobiano que es una rifamicina y un tercer antibiótico o agente antimicrobiano que es doxiciclina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* en un paciente que tiene necesidad de tal tratamiento.
- 10      2. Uso según la reivindicación 1, en el que dichas rifamicinas son seleccionadas de entre los miembros del grupo que consta de rifampicina, rifabutina y rifapentina.
- 15      3. Uso según la reivindicación 1 de acitromicina, doxiciclina y rifampicina para dicha fabricación de un medicamento.
- 20      4. Uso según la reivindicación 1 de claritromicina, doxiciclina y rifampicina para dicha fabricación de un medicamento.
- 25      5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se usan uno o varios agentes adicionales seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de inhibidores de ciclooxygenasa, fármacos antiplaquetarios, betabloqueantes, antiarrítmicos, bloqueantes de los canales del calcio, anticoagulantes, medicinas basadas en nitrato e inhibidores de HMG-CoA reductasa, prednisona y esteroides afines, azatioprina, mofetil micofenolato y afines antagonistas de purinas, ciclofosfamida y agentes alquilantes afines, metotrexato y afines antagonistas de folatos, talidomida, cloroquina y compuestos antimaláricos afines, levamisol, ciclosporina A, rapamicina y FK506.
- 30      6. Uso según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de ciclooxygenasa es aspirina.
- 35      7. Uso según la reivindicación 5, en el que los betabloqueantes son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de inderal, metoprolol y atenolol.
- 40      8. Uso según la reivindicación 5, en el que los fármacos antiplaquetarios son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de ticlodipina y clopidogrel.
- 45      9. Uso según la reivindicación 5, en el que los anticoagulantes son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de coumarina y heparina.
- 50      10. Uso según la reivindicación 5, en el que los antiarrítmicos son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de amiodarona, lignocaína, sotalol y flecanida.
- 55      11. Uso según la reivindicación 5, en el que los bloqueantes de los canales del calcio son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de amlodipina, diltiazem y verapamil.
- 60      12. Uso según la reivindicación 5, en el que las medicinas basadas en nitrato son seleccionadas de entre los miembros del grupo que consta de mononitrato de isosorbide y nitroglicerina.
- 65      13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se usan uno o varios modificadores de la respuesta inmune seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de interleuquinas, factores estimuladores de colonias incluyendo el G-CSF y el GM-CSF, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de necrosis tumoral beta, interferón alfa, interferón beta e interferón gamma.
- 70      14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* está asociada a una afección resultante de dicha infección y seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de enfermedad vascular aterosclerótica que afecta a las arterias coronarias, a la aorta, a las arterias carótidas y a otras arterias, enfermedad renovascular y glomerular, enfermedad vascular aórtica, enfermedad vascular periférica, enfermedad carótida y cerebrovascular, fibrilación atrial y otras arritmias cardíacas, infarto de miocardio, angina inestable y estable, enfermedad cardíaca valvular, cardiomiopatía, miocarditis y vasculitis, infección del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, asma, limitación crónica del flujo de aire, sarcoidosis, cáncer de pulmón, hepatitis granulomatosa, demencia e infecciones mucosales ginecológicas y urológicas.
- 75      15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* está asociada a enfermedad vascular resultante de dicha infección.
- 80      16. Composición farmacéutica que comprende doxiciclina, acitromicina y rifampicina.
- 85      17. Composición farmacéutica que comprende doxiciclina, roxitromicina y rifampicina.