

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 590**

21 Número de solicitud: 201331715

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

25.11.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.05.2015

Fecha de la concesión:

05.05.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

12.05.2016

73 Titular/es:

SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (33.3%)

Avda. de la Constitución, 18

41071 Sevilla (Sevilla) ES;

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (33.3%) y

**FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA
GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE
SEVILLA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN
DEL ROCÍO (33.3%)**

72 Inventor/es:

SMANI, Younes y

PACHÓN DÍAZ, Jerónimo

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

54 Título: **Uso de la lisofosfatidilcolina para la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por Acinetobacter baumannii**

57 Resumen:

Uso de la lisofosfatidilcolina, de sus composiciones y de sus formas farmacéuticas en la elaboración de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana, y en particular de las infecciones producidas por cepas de la especie Acinetobacter baumannii.

ES 2 536 590 B1

DESCRIPCIÓN

Uso de la lisofosfatidilcolina para la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se encuadra en el campo de la medicina y la farmacia, y en concreto se refiere al uso de la lisofosfatidilcolina en la elaboración de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana, preferiblemente causada por cepas resistentes de *Acinetobacter baumannii*.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La resistencia de las bacterias a antibióticos no es un fenómeno nuevo. La innovación en el arsenal químico disponible para el control de infecciones se viene dando desde 1945 cuando se reportó la primera evidencia de resistencia a la penicilina. La resistencia antibiótica es una consecuencia de la evolución vía la selección natural. La acción antibiótica es una presión ambiental: aquellas bacterias que tengan una mutación que les permita sobrevivir se reproducirán. Ellas pasarán este rasgo a su descendencia, que será una generación totalmente resistente. En términos prácticos, un antibiótico empieza a perder vigencia en el mismo momento en que es usado de forma masiva, ya que esto impone una nueva presión evolutiva a organismos con un tiempo de vida generacional muy corto (alrededor de 20 minutos) con frecuencias de mutación genética que ronda 1 en 10 millones. En cuestión de años estas mutaciones genéticas pueden codificar para la síntesis de proteínas que eventualmente ayudan a la bacteria a contrarrestar el efecto de un antibiótico sobre ella (como la enzima NDM-1, capaz de degradar antibióticos).

25 A su vez, la resistencia a los antibióticos utilizados para combatir a los gérmenes patógenos, facilita la aparición y dificulta la erradicación de infecciones nosocomiales, es decir, las infecciones que no se habían manifestado ni estaban en periodo de incubación en un paciente, o un trabajador, en un centro hospitalario (o cualquier otro recinto de atención a la salud), es decir, se adquieren durante su

estancia y no son la causa del ingreso. Según una encuesta de prevalencia realizada bajo los auspicios de la OMS en 55 hospitales de 14 países representativos de 4 Regiones de la OMS (a saber, Europa, el Mediterráneo Oriental, el Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental) mostró que un promedio de 5 8,7% de los pacientes hospitalizados presentaba infecciones nosocomiales. En un momento dado, más de 1,4 millones de personas alrededor del mundo sufren complicaciones por infecciones contraídas en el hospital (Tikhomirov E. 1987. *Chemiotherapia* 3, 148–151). Las infecciones nosocomiales agravan la discapacidad funcional y la tensión emocional del paciente y, en algunos casos, pueden ocasionar 10 trastornos discapacitantes que reducen la calidad de la vida. Son una de las principales causas de defunción (Ponce de Leon S. 1991. *J. Hosp. Infect.* 18 (Supplement), 376–381). Los costos económicos son enormes (Wenzel RP. 1995. *J. Hosp. Infect.* 31, 79–87), ya que hay que sumar el coste de una estadia prolongada de los pacientes infectados, los costes indirectos por causa del trabajo perdido, así 15 como por el mayor uso de medicamentos, la necesidad de aislamiento y el uso de más estudios de laboratorio y otros con fines de diagnóstico.

Acinetobacter baumannii es un bacilo gramnegativo con una elevada importancia clínica, derivada del gran número de infecciones nosocomiales que ocasiona, así como por su capacidad para desarrollar resistencia frente a la mayoría de los 20 antimicrobianos usados en clínica. Además, este patógeno está relacionado con brotes causados por cepas multirresistentes y panresistentes, sobre todo en situaciones de endemia (Valencia R. *et al.*, 2009. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30(3), 257-63).

Por orden de importancia, las infecciones causadas por *A. baumannii* son: 25 neumonías, bacteriemias, infección del tracto urinario, infección de la herida quirúrgica y meningitis posquirúrgicas (Rodríguez-Baño J. *et al.*, 2004. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 25, 819-824). En España, la neumonía asociada a la ventilación mecánica presenta una mortalidad elevada, siendo del 40-70% (Garnacho-Montero J. *et al.*, 2003. *Crit. Care Med.* 31, 2742-51). Además, la frecuencia de bacteriemias 30 por *A. baumannii* es un parámetro que puede servir de ejemplo del aumento de infecciones por este microorganismo en los últimos años. Se ha determinado que *A. baumannii* es el microorganismo responsable del 27% de las bacteriemias por

5 bacilos gramnegativos (Cisneros J.M. *et al.*, 1996. *Clin. Infect. Dis.* 22, 1026-1032). La alta mortalidad causada por bacteriemia es también importante, en torno al 30-44%. (Cisneros J.M. *et al.*, 1996. *Clin. Infect. Dis.* 22, 1026-1032). En otro estudio realizado por Valero C. *et al.*, se observó una sepsis grave en el 19% de los
10 pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter spp.* y el shock séptico se asoció independientemente a la mortalidad ($p = 0,024$) (Valero C. *et al.*, 2001. *Eur. J. Int. Med.* 12, 425-429). La sepsis es la mayor causa de mortalidad en pacientes críticos, y se caracteriza por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica provocado por una infección grave, que puede originarse en distintos focos, siendo los más
15 frecuentes de origen pulmonar o abdominal. La mortalidad de los pacientes con sepsis grave y shock séptico es muy elevada, situándose entre el 25 y 50% (Garnacho-Montero J. *et al.*, 2003. *Crit. Care Med.* 31, 2742-51).

Con estos antecedentes, *A. baumannii* ha pasado de ser un microorganismo con patogenicidad discutible a un agente infeccioso de importancia clínica, asociada a una
20 mortalidad elevada (Munoz-Price L.S. *et al.*, 2008. *N. Engl. J. Med.* 358, 1271-81; Falagas M.E. *et al.*, 2006. *Crit. Care* 10(2), R48). Además, la infección por *A. baumannii* es muy difícil de tratar debido al número elevado de cepas resistentes a todos o a casi todos los fármacos antimicrobianos utilizados habitualmente en la práctica clínica (Pachón J. and Vila J., 2009. *Curr. Opin. Invest. Drugs*; 10(3), 150-6).
25 Estas cepas resistentes a múltiples antimicrobianos, y especialmente a los carbapenemas, son en ocasiones únicamente sensibles a las polimixinas (colistina y polimixina B) (Asensio A. *et al.*, 2008. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 26(4), 199-204). La dificultad para su erradicación ha permitido que este microorganismo adquiera el nivel de patógeno humano de gran éxito - "*highly successful human pathogen*" (Pérez F. *et al.*, 2008. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 6(3), 269-71).

En los últimos años, diferentes estudios han revelado un aumento sustancial en las tasas de resistencia en *A. baumannii* a las principales opciones de tratamiento antimicrobiano utilizadas en clínica, tales como carbapenemas, otros beta-lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglicósidos. A modo de ejemplo, en el "Hospital
30 Universitario Virgen del Rocío", las tasas de resistencia a Imipenem, para el tratamiento de las infecciones por esta bacteria, se ha elevado desde el 43% en 2003 al 94,5% en 2011. En cuanto a otros antimicrobianos, las tasas de resistencia a

ciprofloxacino y amikacina son del 100% y del 88%, respectivamente, en aislamientos productores de bacteriemia y meningitis (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla). Este aumento en las tasas de resistencia de *A. baumannii* crea un problema importante debido a la escasez de alternativas terapéuticas disponibles, agravada por la ausencia de desarrollo de nuevos antimicrobianos frente a bacilos gramnegativos por parte de la industria farmacéutica, lo cual justifica la necesidad de investigar otras alternativas terapéuticas no antimicrobianas (López-Rojas R. *et al.*, 2013. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 11(3), 231-233). Hay estudios que demuestran la dificultad y la naturaleza impredecible a la hora de aplicar y desarrollar vacunas para impedir o apaciguar las infecciones producidas por *A. baumannii* (Chen *et al.*, 2013. En *Clinical Manifestations, Therapeutic Options, Infection Control Strategies* 2013. Colonia, Alemania). La frecuencia de infecciones nosocomiales graves causadas por *A. baumannii* multirresistentes y panresistentes ha aumentado significativamente a lo largo de las últimas décadas.

En esta línea, una alternativa terapéutica adyuvante del tratamiento antimicrobiano, actualmente no óptimo, para infecciones nosocomiales causadas por cepas resistentes, multirresistentes y panresistentes es la estimulación del sistema inmune para mejorar la evolución de la infección. Sin embargo, la resistencia a antibióticos de los microorganismos y las infecciones nosocomiales siguen aumentando, por lo que es necesario desarrollar una aproximación terapéutica novedosa para reducir la morbilidad y mortalidad derivadas de las infecciones causadas por microorganismos resistentes, y en concreto por *A. baumannii*.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Un primer aspecto de la invención se refiere al uso de la lisofosfatidilcolina (LPC) en la elaboración de un medicamento para el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana, o alternativamente a la LPC para su uso en el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana. Más preferiblemente se refiere al uso de la LPC en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana,

preferiblemente bacteriana, o alternativamente a la LPC para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana.

5 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por una bacteria resistente. Aún más preferiblemente, la infección se produce por bacterias del género *Acinetobacter*.

10 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la bacteria del género *Acinetobacter* es una bacteria de la especie que se selecciona de la lista que comprende: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. boissieri*, *A. bouvetii*, *A. brisouii*, *A. calcoaceticus*, *A.gernerii*, *A. guillouiae*, *A. grimontii*, *A. gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. indicus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A.lwoffii*, *A. nectaris*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. puyangensis*, *A. radioresistens*, *A. rudis*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. ursingii* y *A. venetianus*.

15 En una realización aún más preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por cualquier cepa de la especie *A. baumannii*.

20 Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende LPC, en la elaboración de un medicamento para el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana, o alternativamente a la composición de la invención, que comprende LPC, para su uso en el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana. Más preferiblemente se refiere al uso de una composición que comprende LPC en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana, o alternativamente a una composición que comprende LPC para su uso
25 en la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por una bacteria resistente. Aún más preferiblemente, la infección se produce por bacterias del género *Acinetobacter*.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la bacteria del género *Acinetobacter* es una bacteria de la especie que se selecciona de la lista que comprende: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. boissieri*, *A. bouvetii*, *A. brisouii*, *A. calcoaceticus*, *A.gernerii*, *A. guillouiae*, *A. grimontii*, *A.*
5 *gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. indicus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A.lwoffii*, *A. nectaris*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. puyangensis*, *A. radioresistens*, *A. rudis*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. towneri*, *A. ursingii* y *A. venetianus*.

En una realización aún más preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por cualquier cepa de la especie *A. baumannii*.

10 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición es una composición farmacéutica. Más preferiblemente, la composición puede comprender además vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización más preferida comprende, además, excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización preferida la composición farmacéutica puede comprender, además, otro principio
15 activo.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende LPC y/o la composición de la invención. En una realización preferida de este aspecto de la invención la forma farmacéutica de la invención se selecciona de la lista que
20 comprende: formas farmacéuticas líquidas, como por ejemplo pero sin limitarnos soluciones, suspensiones, emulsiones jarabes, ... formas farmacéuticas sólidas, como por ejemplo, pero sin limitarnos, polvos, granulados, cápsulas, tabletas o comprimidos, pastillas, píldoras, supositorios,... o fórmulas farmacéuticas gaseosas. En una realización particular de la invención, la forma farmacéutica es una solución
25 en suero NaCl 0,9% , y aún más preferiblemente la solución comprende NaCl 0,9% (88,2%) metanol (0,9%) y cloroformo (0,9%), y LPC en polvo valorado.

Un quinto aspecto de la invención se refiere al uso de la forma farmacéutica de la invención, que comprende LPC o la composición de la invención, en la elaboración
30 de un medicamento para el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de

una infección microbiana, o alternativamente a la forma farmacéutica de la invención, que comprende LPC o la composición de la invención, para su uso en el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana. Más preferiblemente se refiere al uso de la forma farmacéutica de la invención en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana, o alternativamente a la forma farmacéutica de la invención para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por una bacteria resistente. Aún más preferiblemente, la infección se produce por bacterias del género *Acinetobacter*.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la bacteria del género *Acinetobacter* es una bacteria de la especie que se selecciona de la lista que comprende: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. boissieri*, *A. bouvetii*, *A. brisouii*, *A. calcoaceticus*, *A.gernerii*, *A. guillouiae*, *A. grimontii*, *A. gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. indicus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A.lwoffii*, *A. nectaris*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. puyangensis*, *A. radioresistens*, *A. rudis*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. towneri*, *A. ursingii* y *A. venetianus*.

En una realización aún más preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por cualquier cepa de la especie *A. baumannii*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los autores de la presente invención han estudiado el efecto antimicrobiano de la lisofosfatidilcolina y han comprobado que es capaz de proteger frente a infecciones de microorganismos, incluso de bacterias resistentes como *A. baumannii*. Tal y como se muestra en la Tabla 3 y 4, un porcentaje superior al 60% de los ratones inoculados intraperitonealmente con la dosis mínima letal (DML) de *A. baumannii* que habían sido tratados con la LPC sobrevivieron durante las 48 horas y los 7 días post infección, mientras el 100% de los ratones inyectados solo con el suero fisiológico murieron durante los 7 días posteriores a la inoculación.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere al uso de la LPC en la elaboración de un medicamento para el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana, o alternativamente a la LPC para su uso en el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana.

5 Más preferiblemente se refiere al uso de la LPC en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana, o alternativamente a la LPC para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana.

10 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por una bacteria resistente. Aún más preferiblemente, la infección se produce por bacterias del género *Acinetobacter*.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la bacteria del género *Acinetobacter* es una bacteria de la especie que se selecciona de la lista que
15 comprende: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. boissieri*, *A. bouvetii*, *A. brisouii*, *A. calcoaceticus*, *A. gernerii*, *A. guillouiae*, *A. grimontii*, *A. gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. indicus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. nectaris*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. puyangensis*, *A. radioresistens*, *A. rudis*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. ursingii* y *A. venetianus*.

20 En una realización aún más preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por cualquier cepa de la especie *A. baumannii*.

Los organismos del género *Acinetobacter* son microorganismos celulares, del Superreino *Bacteria*; Phylum *Proteobacteria*; Clase *Gammaproteobacteria*; Orden *Pseudomonadales*; Familia *Moraxellaceae*.

25 El término “resistencia” se refiere a cualquier mecanismo de defensa desarrollado por las bacterias frente a fármacos. Los mecanismos de resistencia adquiridos y transmisibles son los más importantes y consisten fundamentalmente en: producción de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos, aparición de modificaciones que impiden la llegada del fármaco al punto diana y/o alteración del propio punto
30 diana. Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia

frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas.

Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende LPC, en la elaboración de un medicamento para el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana, o alternativamente a la composición de la invención, que comprende LPC, para su uso en el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana. Más preferiblemente se refiere al uso de una composición que comprende LPC en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana, o alternativamente a una composición que comprende LPC para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por una bacteria resistente. Aún más preferiblemente, la infección se produce por bacterias del género *Acinetobacter*.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la bacteria del género *Acinetobacter* es una bacteria de la especie que se selecciona de la lista que comprende: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. boissieri*, *A. bouvetii*, *A. brisouii*, *A. calcoaceticus*, *A.gernerii*, *A. guillouiae*, *A. grimontii*, *A. gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. indicus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A.lwoffii*, *A. nectaris*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. puyangensis*, *A. radioresistens*, *A. rudis*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. ursingii* y *A. venetianus*.

En una realización aún más preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por cualquier cepa de la especie *A. baumannii*.

Los medicamentos y composiciones de la invención pueden utilizarse tanto solos como en combinación con otros medicamentos o composiciones para la prevención y/o tratamiento de infecciones producidas por microorganismos, más preferiblemente por bacterias, aún más preferiblemente por bacterias resistentes, y aún mucho más preferiblemente bacterias del género *Acinetobacter*.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición es una composición farmacéutica. Más preferiblemente, la composición puede comprender además vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización más preferida comprende, además, excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización preferida la composición farmacéutica puede comprender, además, otro principio activo.

La LPC y las composiciones de la presente invención pueden formularse para la administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como el NaCl. Preferiblemente se formula en suero de NaCl al 0,9%. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes y similares, y nutrientes incluyendo la glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a: aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de los elementos de la composición o de los medicamentos de la invención, estabiliza dichos elementos, activa o ayuda a la preparación del medicamento en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos, como por ejemplo es el caso de almidones, azúcares o celulosas, la función de endulzar, la función de colorante, la función de protección del medicamento, como por ejemplo, para aislarlo del aire y/o la humedad, la función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación, como por ejemplo, es el caso del fosfato de

calcio dibásico, la función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo.

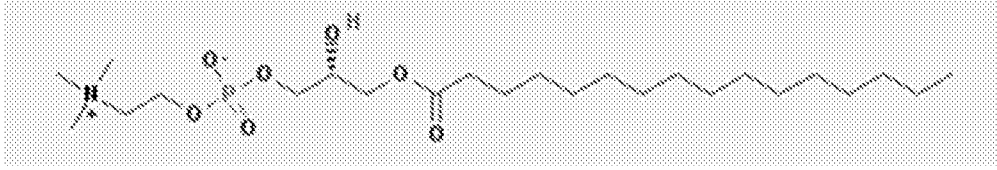
El termino "vehículo", al igual que el excipiente, es una sustancia que se emplea en el medicamento para diluir cualquiera de los compuestos de la presente invención hasta un volumen o peso determinado. El vehículo farmacológicamente aceptable es una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de los elementos de la presente invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros elementos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma al medicamento. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacológicamente aceptable es el diluyente.

Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

El término "prevención", tal como se entiende en la presente invención, consiste en evitar la aparición de daños cuya causa sean bacterias del género *Acinetobacter*, o cualquier derivado o producto metabólico de las mismas.

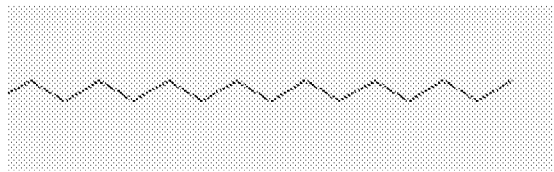
El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad es un proceso infeccioso microbiano, preferiblemente bacteriano, y más preferiblemente por *A. baumannii*.

Por LPC se entiende una molécula de fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que



5

representa una cadena larga de ácidos grasos saturados que comprende de 12 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 16 a 18.

La LPC, también llamada lisolecitina, es un compuesto químico que se deriva de la fosfatidilcolina. Es el resultado de la hidrólisis parcial de la fosfatidilcolina, que
 10 elimina uno de los grupos de ácidos grasos. La hidrólisis es generalmente el resultado de la acción enzimática de la fosfolipasa A2. La LPC está presente como un fosfolípido menor en la membrana celular y en el plasma sanguíneo. La LPC se metaboliza rápidamente por la lisofosfolipasa y la LPC-aciltransferasa, dura poco *in vivo*. Mediante la sustitución del grupo acilo dentro de la LPC con un grupo alquilo,
 15 se sintetizan alquilo-lisofosfolípidos. Estos análogos de LPC son metabólicamente estables, y algunos tales como edelfosina, miltefosina y perifosina están bajo investigación y desarrollo como fármacos contra el cáncer y otras enfermedades.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende lisofosfatidilcolina y/o
 20 la composición de la invención. En una realización preferida de este aspecto de la invención la forma farmacéutica de la invención se selecciona de la lista que comprende: formas farmacéuticas líquidas, como por ejemplo pero sin limitarnos soluciones, suspensiones, emulsiones jarabes, ... formas farmacéuticas sólidas, como por ejemplo, pero sin limitarnos, polvos, granulados, cápsulas, tabletas o
 25 comprimidos, pastillas, píldoras, supositorios,... o formas farmacéuticas gaseosas.

En una realización particular de la invención, la forma farmacéutica es una solución que comprende NaCl 0,9% (88,2%) metanol (0,9%) y cloroformo (0,9%), y LPC en polvo valorado.

5 En esta memoria se entiende por “forma farmacéutica” la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

Un quinto aspecto de la invención se refiere al uso de la forma farmacéutica de la invención, que comprende LPC o la composición de la invención, en la elaboración de un medicamento para el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de
10 una infección microbiana, o alternativamente a la forma farmacéutica de la invención, que comprende LPC o la composición de la invención, para su uso en el diagnóstico, prevención, control, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana. Más preferiblemente se refiere al uso de la forma farmacéutica de la invención en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una
15 infección microbiana, preferiblemente bacteriana, o alternativamente a la forma farmacéutica de la invención para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una infección microbiana, preferiblemente bacteriana.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por una bacteria resistente. Aún más preferiblemente, la infección se produce por
20 bacterias del género *Acinetobacter*.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la bacteria del género *Acinetobacter* es una bacteria de la especie que se selecciona de la lista que comprende: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. boissieri*, *A. bouvetii*, *A. brisouii*, *A. calcoaceticus*, *A.gernerii*, *A. guillouiae*, *A. grimontii*, *A.*
25 *gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. indicus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A.lwoffii*, *A. nectaris*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. puyangensis*, *A. radioresistens*, *A. rudis*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. towneri*, *A. ursingii* y *A. venetianus*.

En una realización aún más preferida de este aspecto de la invención, la infección se produce por cualquier cepa de la especie *A. baumannii*.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de LPC que produzca el efecto deseado, y en general vendrá determinadas por el efecto terapéutico a conseguir. Los “adyuvantes” y “vehículos farmacéuticamente aceptables” que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en la parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

Figura 1. Supervivencia de ratones. Los ratones fueron infectados con *A. baumannii* ATCC 17978 y tratados 2 h después con 1 dosis de LPC 25 mg/kg o 4 dosis de LPC 25 mg/kg (1 dosis cada 12 h). La supervivencia de los ratones fue monitorizada durante 48 h.

20 **Figura 2.** Supervivencia de ratones. Los ratones fueron infectados con *A. baumannii* ATCC 17978 y pretratados 1 h o tratados 2 h después con 1 dosis de LPC 25 mg/kg. La supervivencia de los ratones fue monitorizada durante 48 h.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

25 Los ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Se ha estudiado la toxicidad *in vivo* de la LPC. Ratones C57BL/6 sanos (n=6 / grupo) fueron inyectados intraperitonealmente con una única dosis de LPC diluida en suero

NaCl 0,9% con un volumen final de 0,5 ml. Se administraron diferentes dosis desde 10, 25, 50 y 100 mg/kg. La supervivencia de los ratones se monitorizó durante 7 días. Como se muestra en la tabla 1, las dosis de LPC 10, 25 y 50 mg/kg no fueron toxicas, mientras que la dosis de LPC 100 mg/kg indujo 50% de mortalidad de los ratones.

Tabla 1. Toxicidad de la LPC.

LPC (mg/kg)	Supervivencia (%)
10	100
25	100
50	100
100	50

A fin de conocer la dosis efectiva de la LPC, se calculó la dosis efectiva 50 (DE₅₀) usando un modelo de sepsis peritoneal. Grupos de 6 ratones fueron inoculados intraperitonealmente con la dosis mínima letal (DML) (3.2 log UFC/ml) de *A. baumannii* ATCC 17978. Dos horas después de inocular con esta bacteria, los ratones fueron inyectados con suero NaCl 0,9% o con LPC (10 o 25 mg/kg). La supervivencia de los ratones fue monitorizada durante 7 días. Como se muestra en la tabla 2, la dosis de LPC 25 mg/kg alcanzó el 50% de la supervivencia de los ratones hasta 48 h tras la infección con *A. baumannii* mientras la dosis de la LPC 10 mg/kg alcanzó solo el 16,67% de la supervivencia de los ratones.

Tabla 2. DE₅₀ de la LPC en modelo de sepsis causado por *A. baumannii* ATCC 17978.

LPC (mg/kg)	Supervivencia a las 48 horas (%)
0	0
10	16,67
25	50

Para aumentar la eficacia terapéutica de la LPC, un grupo de 6 ratones se inocularon intraperitonealmente con la DML de *A. baumannii* ATCC 17978. Dos horas después de inocular con esta bacteria, los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con suero NaCl 0,9% o con LPC 10 o 25 mg/kg cada 12 h durante 48 h. La supervivencia de los ratones se monitorizó durante 7 días. Como se muestra en la tabla 3, la dosis de LPC 25 mg/kg alcanzó el 83,33% de la supervivencia de los ratones hasta 48 h tras la infección con *A. baumannii* mientras la dosis de LPC 10 mg/kg alcanzó solo el 16,67% de la supervivencia de los ratones. Es importante señalar que el uso de dosis de LPC 25 mg/kg cada 12 h durante 48 h no presentó ninguna toxicidad acumulada en los ratones. Estos resultados muestran que la LPC es capaz de tratar la infección causada por *A. baumannii*.

Tabla 3. Supervivencia de ratones infectados con *A. baumannii* ATCC 17978 y tratados con LPC cada 12 h durante 48 h.

LPC (mg/kg)	Supervivencia a las 48 horas (%)	Supervivencia a los 7 días (%)
0	0	0
10	16,67	16,67
25	83,33	16,67

Para determinar si el tratamiento previo con la LPC impide el desarrollo de la infección causada por *A. baumannii*, se utilizó un modelo de sepsis peritoneal en ratones C57BL/6. Los ratones (n=6) se inyectaron intraperitonealmente con 0,5 ml de LPC 25 mg/kg. Una hora después, los ratones fueron inoculados con la DML de la cepa ATCC 17978 o la cepa 77 multirresistente de *A. baumannii*. La supervivencia de los ratones fue monitorizada durante los 7 días siguientes. El 66,67% de los ratones tratados con la LPC sobrevivieron durante los 7 días, mientras el 100% de los ratones inyectados solo con el suero NaCl 0,9% murieron durante los 7 días posteriores a la inoculación (tabla 4). Estos resultados muestran que la LPC es capaz de proteger frente a infección por *A. baumannii*.

Tabla 4. Supervivencia de ratones tratados con LPC y infectados con *A. baumannii*.

Cepa	LPC (mg/kg)	Supervivencia a las 48 horas (%)	Supervivencia a los 7 días (%)
ATCC 17978	25	66,67	66,67
77	25	66,67	66,67

REIVINDICACIONES

- 1.- El uso de la lisofosfatidilcolina en la elaboración de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana.
- 2.- El uso de una composición que comprende lisofosfatidilcolina según la reivindicación anterior, en la elaboración de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana.
- 3.- El uso de una forma farmacéutica que comprende la composición según la reivindicación 2, o la lisofosfatidilcolina según la reivindicación 1, en la elaboración de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o alivio de una infección microbiana.
- 4.- El uso de la lisofosfatidilcolina según la reivindicación 1, la composición según la reivindicación 2, o la forma farmacéutica según la reivindicación 3, donde la infección es bacteriana.
- 5.- El uso de la lisofosfatidilcolina, la composición o la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la infección la produce una bacteria resistente.
- 6.- El uso de la lisofosfatidilcolina, la composición o la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la infección se produce por bacterias del género *Acinetobacter*.
- 7.- El uso de la lisofosfatidilcolina, la composición o la forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la infección se produce por una especie que se selecciona de la lista que comprende: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. boissieri*, *A. bouvetii*, *A. brisouii*, *A. calcoaceticus*, *A. gernerii*, *A. guillouiae*, *A. grimontii*, *A. gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. indicus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. nectaris*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. puyangensis*, *A. radioresistens*, *A. rudis*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. towneri*, *A. ursingii* y *A. venetianus*.

8.- El uso de la forma farmacéutica, la composición o la lisofosfatidilcolina según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la infección se produce por cualquier cepa de la especie *A. baumannii*.

5 9.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, donde la composición es una composición farmacéutica.

10.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2-9, donde la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2-10, donde la composición además comprende otro principio activo.

Fig.1

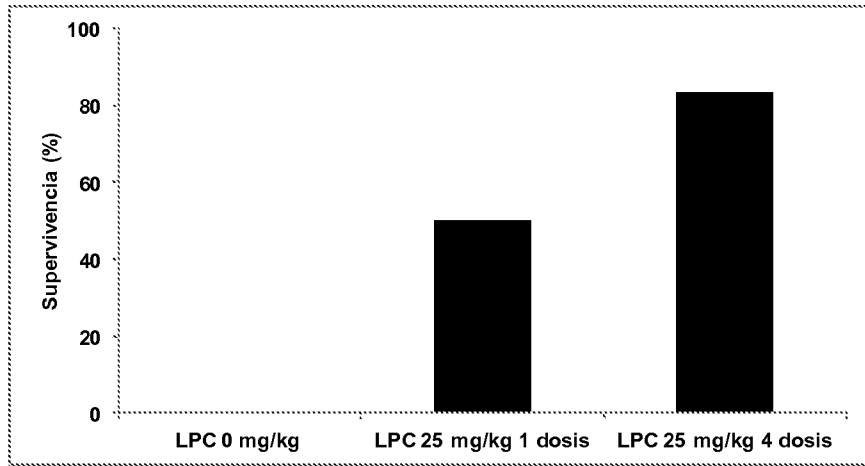
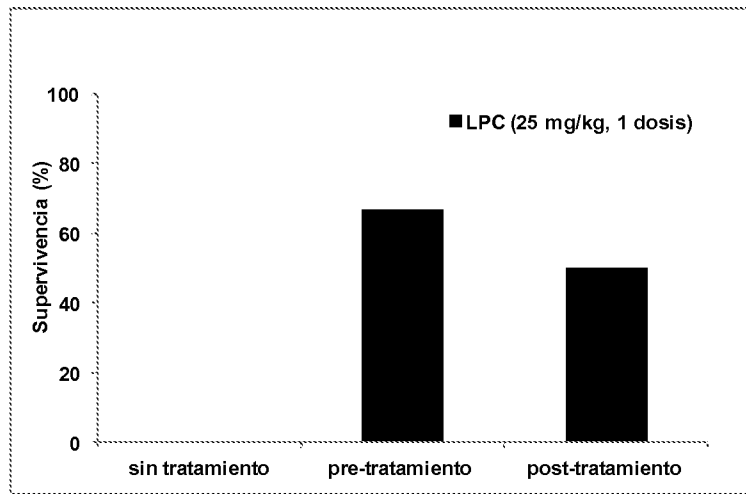


Fig.2





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201331715

22 Fecha de presentación de la solicitud: 25.11.2013

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	YAN JI-JING et al. Therapeutic effects of lysophosphatidylcholine in experimental sepsis. Nature Medicine Febrero 2004 (02.2004) VOL: 10 No: 2 Págs: 161-167 ISSN 1078-8956 (ISSN print).	1-5,9-11
A	LOPEZ-ROJAS R et al. Efficacy of cecropin A-melittin peptides on a sepsis model of infection by pan-resistant. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 20110412 Springer, Berlin, DE 12.04.2011 VOL: 30 No: 11 Págs: 1391-1398 ISSN 1435-4373 Doi: doi:10.1007/s10096-011-1233-y.	6-8
A	MERITXELL GARCÍA-QUINTANILLA et al. Emerging therapies for multidrug resistant Acinetobacter baumannii. Trends in Microbiology, 20130301 01.03.2013 VOL: 21 No: 3 Págs: 157-163 ISSN 0966-842X Doi: doi:10.1016/j.tim.2012.12.002.	6-8
A	KARAGEORGOPOULOS D E et al. Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. LANCET INFECTIOUS DISEASES, 20081201 Elsevier Ltd, US 01.12.2008 VOL: 8 No: 12 Págs: 751-762 ISSN 1473-3099 Doi: doi:10.1016/S1473-3099(08)70279-2.	6-8
A	GORDON N C et al. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with tigecycline. Journal of Antimicrobial Chemotherapy ABR 2009 (04.2009) VOL: 63 No: 4 Págs: 775-780 ISSN 0305-7453 Doi: doi:10.1093/jac/dkn555.	6-8
A	WO 2009059379 A1 (DYNAMIC MICROBIALS LTD et al.) 14.05.2009, resumen; reivindicaciones.	6-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.03.2015

Examinador
J. Manso Tomico

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/00 (2006.01)

A61K31/685 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.03.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 6-8	SI
	Reivindicaciones 1-5, 9-11	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 6-8	SI
	Reivindicaciones 1-5, 9-11	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Numero Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	YAN JI-JING et al. Therapeutic effects of lysophosphatidylcholine in experimental sepsis. Nature Medicine Febrero 2004 (02.2004) VOL: 10 No: 2 Págs: 161-167 ISSN 1078-8956 (ISSN print).	31.01.2004
D02	LOPEZ-ROJAS R et al. Efficacy of cecropin A-melittin peptides on a sepsis model of infection by pan-resistant. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 20110412 Springer, Berlin, DE 12.04.2011 VOL: 30 No: 11 Págs: 1391-1398 ISSN 1435-4373 Doi: doi:10.1007/s10096-011-1233-y.	12.04.2011
D03	MERITXELL GARCÍA-QUINTANILLA et al. Emerging therapies for multidrug resistant Acinetobacter baumannii. Trends in Microbiology, 20130301 01.03.2013 VOL: 21 No: 3 Págs: 157- 163 ISSN 0966-842X Doi: doi:10.1016/j.tim.2012.12.002.	01.03.2013
D04	KARAGEORGOPOULOS D E et al. Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. LANCET INFECTIOUS DISEASES, 20081201 Elsevier Ltd, US 01.12.2008 VOL: 8 No: 12 Págs: 751-762 ISSN 1473-3099 Doi: doi:10.1016/S1473-3099(08)70279-2.	01.12.2008
D05	GORDON N C et al. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with tigecycline. Journal of Antimicrobial Chemotherapy ABR 2009 (04.2009) VOL: 63 No: 4 Págs: 775-780 ISSN 0305-7453 Doi: doi:10.1093/jac/dkn555.	31.03.2009
D06	WO 2009059379 A1 (DYNAMIC MICROBIALS LTD et al.)	14.05.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención divulga el uso de la lisofosfatidilcolina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana. Las reivindicaciones 1-5, 9-11 van dirigidas a reivindicar el uso del compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o alivio de cualquier infección microbiana. Las reivindicaciones 6-8 reivindican el uso de la lisofosfatidilcolina, la composición o la forma farmacéutica donde la infección se produce por bacterias del género Acinetobacter.

D01 divulga los efectos terapéuticos de la lisofosfatidilcolina en un modelo de sepsis experimental donde se administró en ratones lisofosfatidilcolina (LPC), posterior a una inyección intraperitoneal de Escherichia coli. El tratamiento in vivo con LPC mejoró notablemente el aclaramiento de bacterias intraperitoneal. In vitro, LPC aumentó la actividad bactericida de los neutrófilos, pero no la de los macrófagos. Esos resultados sugieren que LPC puede prevenir y tratar la sepsis de infecciones microbianas de forma eficaz.

D02 divulga un estudio donde se mostró la eficacia de péptidos denominados cecropina -A melitina en un modelo murino de sepsis por infección de Acinetobacter baumannii pan-resistente.

D03 hace una compilación de las nuevas estrategias de prevención y tratamiento para las infecciones causadas por A. baumannii conocidas. Varios estudios han comenzado a caracterizar enfoques no antibióticos que utilizan nuevos mecanismos de acción para lograr la actividad antibacteriana. En concreto se describen la terapia de fagos, la terapia de quelación del hierro, los péptidos antimicrobianos, la vacunación profiláctica, la terapia fotodinámica y el óxido nítrico (NO), terapias que han mostrado tener actividad contra A. baumannii.

D04 divulga una revisión de los tratamientos disponibles contra A. baumannii.

D05 muestra una revisión de los resultados clínicos y microbiológicos después del tratamiento de infecciones de Acinetobacter baumannii con tigeciclina.

D06 divulga un péptido antimicrobiano que tiene citotoxicidad contra una bacteria Gram-negativa del género Acinetobacter, que es capaz de reducir o evitar el crecimiento de Acinetobacter baumannii.

Dado que D01 divulga la actividad bactericida del LPC en modelos murinos y su eficacia a la hora de controlar procesos de sepsis, las reivindicaciones 1-5, 8-11 carecerían de novedad y actividad inventiva tal y como se menciona en los arts. 6 y 8 de la ley 11/1986.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica divulgan el uso de LPC para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por bacterias del género Acinetobacter, por lo que las reivindicaciones 6-8 cumplirían con el requisito de novedad tal y como se menciona en el art. 6 de la ley 11/1986.

D02 - D06 muestran el uso de distintos compuestos en el control de infecciones por A. baumannii. La diferencia entre estos documentos y las reivindicaciones 6-8 sería la lisofosfatidilcolina (LPC). El empleo de LPC en los ratones seleccionados arroja una eficacia del tratamiento experimentado de hasta un 60% de supervivencia a las 48h de la inyección intraperitoneal. Ninguno de los documentos del estado de la técnica tomados solos o en combinación permitirían al experto en la materia deducir la utilidad de la LPC para el tratamiento de infecciones por A. baumannii. Así pues, las reivindicaciones 6-8 cumplirían con el requisito de actividad inventiva tal y como se menciona en el art. 8 de la ley 11/1986.