

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 328 208**

21 Número de solicitud: 200703315

51 Int. Cl.:

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **07.12.2007**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2009**

Fecha de la concesión: **06.09.2010**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **20.09.2010**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
20.09.2010

73 Titular/es: **INSTITUTO CIENTÍFICO Y
TECNOLÓGICO DE NAVARRA, S.A.** (Titular al 60%)
**Avda. Pío XII, 53
31008 Pamplona, Navarra, ES
Consejo Superior de Investigaciones Científicas**
(Titular al 40%)

72 Inventor/es: **Ventosa Rull, Nora;
Sala Vergés, Santiago;
Veciana Miró, Jaume;
Elizondo Sáez de Vicuña, Elisa;
Blanco Prieto, María José;
Gamazo de la Rasilla, Carlos;
González Fernández, David y
Imbuluzqueta Iturburua, Edurne**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

54 Título: **Complejo iónico de gentamicina:AOT y su utilización para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la Brucelosis.**

57 Resumen:

Complejo iónico de gentamicina:AOT y su utilización para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la Brucelosis.

Utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT), en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por una bacteria del género Brucella. En una realización, el complejo iónico con utilidad terapéutica está adicionalmente procesado mediante:

- a) la disolución del complejo iónico gentamicina:AOT en un disolvente orgánico;
- b) el pulverizado de la disolución resultante de la etapa a) en un fluido comprimido miscible con el disolvente orgánico, que actúa como antisolvente y causa la precipitación de un sólido;
- c) la separación del sólido resultante de la etapa b).

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Complejo iónico de gentamicina:AOT y su utilización para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la Brucelosis.

5 La presente invención se enmarca en el campo farmacéutico, en particular en el tratamiento de la Brucelosis, mediante la administración de un complejo iónico de gentamicina y AOT.

10 La brucelosis es una zoonosis -enfermedad infecciosa transmitida de animales a los seres humanos, causada por las bacterias del género *Brucella*. Es una enfermedad que afecta tanto a animales domésticos, salvajes y al ganado (vacuno, caprino, ovino, suído), así como a los seres humanos, con una distribución mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo. Existe una cierta, que no absoluta, especiación, así por ejemplo: *B. melitensis* afecta al ganado ovino y caprino, y es la más prevalente en el hombre; *B. suis* afecta a cerdos; *B. abortus* al ganado vacuno; *B. ovis* al ovino; *B. canis* principalmente a perros.

15 En el reservorio natural, los animales, la infección se manifiesta induciendo entre otras patologías, el aborto prematuro del feto, el nacimiento de animales inviables, y las alteraciones en el aparato genital de los machos. En estos animales infectados, las bacterias son excretadas en grandes cantidades durante el aborto o parto; se encuentran abundantemente en el calostro y leche, en el exudado vaginal y en los órganos del feto abortado.

20 Las bacterias se pueden transmitir al hombre por el contacto o ingestión de productos derivados de los animales infectados. La brucelosis humana suele caracterizarse por sudoración y fiebre aguda o intermitente con varias manifestaciones clínicas, como adenopatías, hepato y esplenomegalia, así como complicaciones osteoarticulares, genitales, y cardíacas, siendo la endocarditis la principal causa de los escasos fallecimientos que provoca.

25 Antibióticos efectivos contra *Brucella* incluyen a las tetraciclinas, rifampicina, y los aminoglicósidos streptomina y gentamicina. El propósito de los tratamientos para la brucelosis es mejorar la sintomatología de la enfermedad, reducir las complicaciones y prevenir las recaídas. Pese a que *Brucella spp.* es muy sensible a la mayoría de los antibióticos estudiados *in vitro*, la eficacia clínica de éstos es reducida, y son frecuentes los fracasos y las recaídas. En primer lugar, los tratamientos son largos y combinan diferentes agentes antimicrobianos, por lo que, a menudo, es el abandono por parte del paciente el responsable de la reducida eficacia terapéutica (Solera *et al.*, 1997). En segundo lugar, la localización intracelular de *Brucella* dificulta su tratamiento, ya que los antibióticos de probada eficacia *in vitro*, son incapaces de atravesar membranas o se inactivan intracelularmente debido al pH fagolisosomal.

35 La gentamicina es un antibiótico brucelicida que ejerce su acción mediante su unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, interrumpiendo la síntesis de proteínas. Como todos los aminoglicósidos, la gentamicina administrada por vía oral es inactiva debido a que no se absorbe en ningún grado apreciable en el intestino delgado. Por consiguiente, la gentamicina se administra habitualmente por vía intravenosa, intramuscular, o tópica para tratar diferentes infecciones. Aun así, en el caso de utilizar este antibiótico como monoterapia, las dosis requeridas sobrepasan la mínima concentración tóxica.

40 Un objeto de la presente invención es la provisión de un tratamiento alternativo de la Brucelosis.

Otro objeto de la presente invención es la provisión de un tratamiento alternativo de la Brucelosis, en el cual se mejore el cumplimiento del tratamiento para prevenir el abandono de dicho tratamiento.

Otro objeto de la presente invención es la provisión de un tratamiento alternativo de la Brucelosis, en el cual se mejore la accesibilidad del principio activo al interior de la célula huésped.

50 Otro objeto de la presente invención es la provisión de un tratamiento alternativo de la Brucelosis, en el cual se disminuya la dosis del principio activo respecto a las terapias del estado de la técnica.

Otro objeto de la presente invención es la provisión de un tratamiento alternativo de la Brucelosis, que sea más efectivo a menos concentración del principio activo *in vivo*.

55 Otro objeto de la presente invención es la provisión de un tratamiento alternativo de la Brucelosis, en el cual se reduzca la toxicidad respecto a las terapias clásicas.

60 Así, subsiste la necesidad de tratamientos contra la brucelosis que puedan superar al menos una de las desventajas de las terapias actuales tales como los efectos secundarios, su limitada eficacia, la aparición de resistencias, escasa accesibilidad del principio activo al interior de la célula bacteriana, toxicidad, o bajo cumplimiento por parte de los pacientes.

65 *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1998, 87(9), 1149-1154; y *Journal of Controlled Release*, 1997, 44, 77-85, describen la preparación del complejo iónico de gentamicina con bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) mediante la técnica denominada "Hydrophobic Ion Pairing" (HIP).

ES 2 328 208 B1

“Precipitation with a compressed antisolvent” (PCA) (*Industrial Engineering Chemical Research*, 2003, 42, 6476-6493; *Industrial Engineering Chemical Research*, 2003, 42, 6375-6383) describe un método para la obtención de micro o nanopartículas de un principio activo en el cual el fluido comprimido actúa como anti-solvente sobre una disolución del principio activo a precipitar. Mediante este método, el principio activo es disuelto en un disolvente orgánico y después pulverizado a través de una boquilla en el seno de un fluido comprimido que es miscible con el disolvente pero que actúa como antisolvente sobre el principio activo. El fluido comprimido invade rápidamente las gotas de disolvente, causando la precipitación del fármaco en forma de pequeñas partículas de tamaño micro- y/o nanoscópico.

WO1997038698 proporciona métodos para administrar medicamentos al oído medio o interno de un mamífero, cuyos métodos comprenden la inserción de una composición que comprende un polímero biocompatible y por lo menos un agente farmacológico activo. En particular, la invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Meniere usando una composición de ácido hialurónico y gentamicina. El agente farmacológico activo puede estar presente en la forma de un complejo iónico con un material anfipático. Los materiales anfipáticos preferidos para formar un complejo iónico con gentamicina son el dodecil sulfato sódico (SDS) y el bis (2-etilhexil)sulfosuccinato sódico (AOT). Este complejo iónico se puede preparar según los procedimientos conocidos en el arte, como lo recogido en WO 94/08599 y la solicitud de patente americana s/n 08/473,008.

Descripción resumida de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT), en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por una bacteria del género *Brucella*.

En una realización, la presente invención se refiere a la utilización del párrafo anterior, en donde el complejo iónico está adicionalmente procesado mediante:

- a) la disolución del complejo iónico gentamicina:AOT en un disolvente orgánico;
- b) el pulverizado de la disolución resultante de la etapa a) en un fluido comprimido miscible con el disolvente orgánico, que actúa como antisolvente y causa la precipitación de un sólido;
- c) la separación del sólido resultante de la etapa b).

En otra realización, la presente invención se refiere a un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), procesado según las etapas a), b), y c) arriba mencionadas.

En otra realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende el complejo iónico procesado de gentamicina:AOT, mencionado en el párrafo anterior, y al menos un excipiente aceptable en farmacia.

En otra realización, la presente invención se refiere a la utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-ethylhexyl) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para su procesamiento con fluidos comprimidos.

Descripción de las figuras

Figura 1 es una representación de la estructura molecular del complejo iónico de Gentamicina:AOT

Figura 2 representa la curva IR del complejo iónico de gentamicina y AOT (GmAOT) con una composición 1:5 gentamicina:AOT

Figura 3 es una representación esquemática de un aparato para la preparación del complejo iónico procesado gentamicina:AOT donde cada elemento representa:

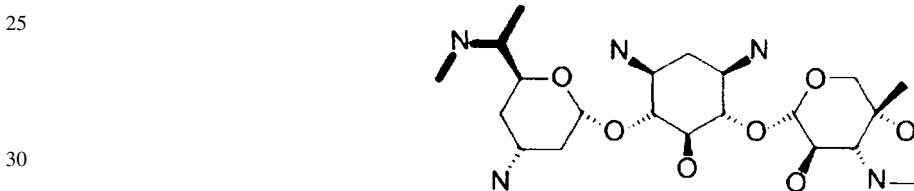
1. Bombona de CO₂
- 2, 4, 11. Válvulas de paso
3. Bomba de inyección de CO₂
5. Boquilla o tobera
6. Reactor o vasija de precipitación

7. Filtro
 8. Válvula reguladora de presión
 5 9. Colector
 10. Bomba de introducción de líquidos
 10 12. Disolución orgánica del material a precipitar

Descripción de la invención

15 La presente invención se refiere a la utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT), en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por la bacteria *Brucella* spp.

20 La gentamicina (2-[4,6-diamino-3-[3-amino-6-(1-metilaminoetil) tetrahidropiran-2-il] oxi-2-hidroxi-ciclohexoxi]-5-metil-4-metilamino-tetrahidropiran-3,5-diol) es un antibiótico aminoglicósido hidrofílico de amplio espectro efectivo frente a diversas clases de infecciones bacterianas, particularmente las causadas por infecciones con bacterias gram-negativo.



35 La gentamicina se puede obtener por fermentación, o por síntesis química (Lek, parte del grupo Sandoz). Para la preparación del complejo iónico de gentamicina y un surfactante aniónico aceptable en farmacia, se puede partir de la gentamicina sulfato como materia prima. La gentamicina sulfato (n° CAS 1405-41-0) es disponible en el mercado y puede obtenerse por ejemplo de Sigma-Aldrich o Molekula.

40 El bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) es un surfactante de naturaleza aniónico y puede obtenerse comercialmente de Sigma-Aldrich.

45 El complejo iónico de la presente invención, o compuesto iónico sin procesar, alude al compuesto formado por la gentamicina y el AOT, en donde la gentamicina y el AOT están unidos por enlaces iónicos. Éste complejo iónico puede prepararse según el método de "Hydrophobic Ion Pairing" (HIP), el cual incluye las técnicas como el "precipitation ion pairing", "monophase processing" y "two-phase emulsion". Preferiblemente, la técnica para la complejación de la gentamicina en la presente invención es la "two-phase emulsion", descrita en WO01/32218 y US5981474, cuyas referencias son incorporadas en la presente invención.

50 En una realización particular, el complejo iónico de la presente invención puede prepararse mediante la disolución del sulfato de gentamicina en un disolvente que exponga las cargas eléctricas de la gentamicina, por ejemplo mediante la utilización de una disolución tampón a un pH ligeramente ácido (4-7). A esta disolución se añade un volumen similar de una disolución del AOT en un disolvente orgánico no miscible con agua, por ejemplo el diclorometano. El complejo puede aislarse por centrifugación y separación de las fases orgánica y acuosa, seguido del secado de la fase orgánica, y evaporación al vacío.

55 La relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT) en el complejo iónico de la presente invención alude a una concentración molar del AOT que es 5 veces mayor que la de la gentamicina, en tanto que equivale al número de grupos amino protonados de la gentamicina al pH de trabajo. Véase Figura 1.

60 Aparte de sus aplicaciones terapéuticas, se ha descubierto que el complejo iónico de gentamicina y AOT preparado mediante el método "Hydrophobic Ion Pairing" (véase la patente US5981474), en ser soluble en disolventes orgánicos, es de utilidad para la preparación de micro o nanopartículas de gentamicina mediante el arriba mencionado proceso PCA. Así, en una realización, la presente invención se refiere a la utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-ethylhexyl) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para su procesamiento con fluidos comprimidos.

ES 2 328 208 B1

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a la utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT), en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por la bacteria *Brucella* spp., en donde el complejo iónico está adicionalmente procesado mediante:

- a) la disolución del complejo iónico gentamicina:AOT en un disolvente orgánico;
- b) el pulverizado de la disolución resultante de la etapa a) en un fluido comprimido miscible con el disolvente orgánico, que actúa como antisolvente y causa la precipitación de un sólido;
- c) la separación del sólido resultante de la etapa b).

En la presente invención, el término “complejo iónico gentamicina:AOT procesado” o similares denominaciones, alude al complejo iónico obtenido después de las etapas a), b), y c), y opcionalmente según una o varias de las realizaciones relacionadas con estas etapas y expuestas en los siguientes pasajes.

En una realización, el procesado adicional del complejo iónico gentamicina:AOT se lleva a cabo en un aparato como el reproducido esquemáticamente en la Figura 3. En particular, el aparato presenta un recipiente que contiene la disolución del complejo iónico de gentamicina y AOT, en un disolvente orgánico (12). Este recipiente está conectado, mediante una tubería, a una bomba (10), gracias a la cual puede suministrarse la disolución a la vasija de precipitación (6), siempre que la válvula (11) está abierta. Asimismo, el recipiente que contiene el fluido comprimido que actúa como antisolvente (1) se encuentra también conectado a una bomba (3), mediante la cual se introduce dicho fluido comprimido a la mencionada vasija (6), siempre y cuando las válvulas (2 y 4) estén abiertas. La presión del reactor (6) se controla mediante la válvula reguladora de presión (8). El reactor (6) se encuentra presurizado a una presión de trabajo de 10 a 200 bar, a una temperatura de trabajo de -50 a 200°C, y contiene una fracción molar de CO₂ de 0,3 a 1. El fluido comprimido se introduce en el reactor (6) a través de una boquilla (5), manteniendo la presión deseada del reactor (6) constante con la ayuda de la válvula reguladora de presión (8). En una realización preferible, la fracción molar de CO₂ se mantiene de forma constante, bombeándose inicialmente un disolvente orgánico puro, como la acetona, hasta conseguir un estado estacionario. En otra realización preferible, es durante el estado estacionario cuando se introduce, en el reactor (6) a través de una boquilla (5), la disolución en el mismo disolvente orgánico del complejo iónico gentamicina:AOT (12). El precipitado formado como consecuencia del efecto antisolvente del fluido comprimido sobre la disolución pulverizada, cae sobre un filtro (7), el cual separa el material particulado en función de la luz del mismo filtro. La separación del material particulado se ha de realizar a las mismas condiciones de trabajo que la pulverización. Alternativamente, el filtro puede ser externo respecto al reactor (6). El material particulado es finalmente secado. El secado puede realizarse dentro del reactor (6), mediante por ejemplo una corriente del fluido comprimido. En el caso de un secado en el interior del reactor (6), éste es preferiblemente seguido de una despresurización del sistema y la consiguiente recolección del sólido.

En una realización preferible de la presente invención, la etapa a) de disolución se realiza a una presión de trabajo atmosférica.

En otra realización preferible de la presente invención, las condiciones de trabajo del reactor son de una presión de 50 a 150 bar, una temperatura de 5 a 60°C, y una fracción molar del fluido comprimido de 0,7 a 1. En una realización incluso más preferible de la presente invención, la presión de trabajo es aproximadamente de 100 bar, la temperatura es aproximadamente de 25°C, y la fracción molar del fluido comprimido de 0,95. Las presiones de trabajo durante las etapas (b) y (c) son iguales.

El diámetro de la boquilla puede ser de 10 a 500 μm . Como es comúnmente sabido, una variación en el diámetro de la boquilla conlleva una variación del tamaño del material particulado obtenido.

En una realización preferente de la presente invención, la boquilla para pulverizar es del tipo Hollow Cone.

La luz del filtro puede variar de 0,05 a 100 μm , preferiblemente la luz del filtro varía entre 0,2 a 30 μm .

El proceso de la presente invención puede realizarse por lotes o de forma semicontinuada. Un proceso por lotes se puede conseguir mediante la alimentación discontinua (de una sola vez) y controlada del fluido comprimido en la vasija de precipitación; una alimentación discontinua y controlada del disolvente orgánico en el reactor hasta conseguir un estado estacionario para mantener constante la fracción molar del fluido comprimido; un pulverizado discontinuo y controlado de la disolución orgánica del complejo iónico de gentamicina y AOT; una separación del precipitado obtenido de forma discontinua y controlada dentro del mismo reactor. Un proceso semicontinuado se puede conseguir mediante la alimentación continua y controlada del fluido comprimido en la vasija de precipitación; una alimentación continua y controlada del disolvente orgánico en el reactor hasta conseguir un estado estacionario para mantener constante la fracción molar del fluido comprimido; un pulverizado continuo y controlado de la disolución orgánica del complejo iónico de gentamicina y AOT; y una separación del precipitado obtenido mediante el uso de una batería de filtros externos al reactor que van reemplazándose en la medida en que se saturan.

En una realización de la presente invención, el disolvente orgánico de la etapa a) del proceso mencionado arriba es seleccionado entre alcoholes monohídricos como el metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 1-hexanol,

ES 2 328 208 B1

1-octanol, y trifluoroetanol; alcoholes polihídricos como el propilenglicol, PEG 400, y 1,3-propanediol; éteres como el tetrahidrofurano (THF), y dietiléter; alcanos como la decalina, isooctano, y aceite mineral; aromáticos como el benceno, tolueno, clorobenceno, y piridina; amidas como la n-metil pirrolidona (NMP), y N,N-dimetilformamida (DMF); ésteres como el acetato de etilo, acetato de propilo, y acetato de metilo; clorocarbonos como el diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, y 1,1,1-tricloroetano; cetonas como la acetona, cetona etil metílica, y cetona isobutílica metílica; otros disolventes como etilenodiamina, acetonitrilo, y trimetilfosfato. En una realización preferible de la presente invención, el disolvente orgánico de la etapa a) es la acetona. Disolventes de baja volatilidad tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido pueden también ser utilizados. Las mezclas de disolventes, tales como metanol al 50% y acetona al 50%, pueden también ser utilizadas, al igual que las mezclas con agua, siempre y cuando el complejo iónico sea suficientemente soluble y el fluido comprimido sea miscible con dicha mezcla de disolventes. En cualquier caso, sea cual sea la naturaleza del disolvente orgánico, éste ha de ser necesariamente miscible con el fluido comprimido.

Durante el pulverizado de la disolución del complejo iónico de gentamicina y AOT en la etapa b), precipita el material compuesto, y el disolvente orgánico se disuelve en el fluido comprimido. Además, el disolvente debe tener una toxicidad relativamente baja y que se pueda eliminar de la dispersión a un nivel que sea aceptable según el comité internacional sobre pautas de la armonización (ICH). La eliminación del disolvente a los niveles exigidos por la ICH puede requerir una manipulación posterior como el "tray-drying" o secado con bandejas.

En una realización de la presente invención, la concentración de la disolución del complejo iónico en el disolvente orgánico es aproximadamente de 0,001 g/ml a 0,5 g/ml, de 0,001 a 0,3 g/ml, preferiblemente, de 0,01 a 0,1 g/ml.

La concentración de la disolución preparada en la etapa a) de la presente invención, conviene que sea lo más alta posible, para reducir la cantidad de disolvente a eliminar en etapas posteriores, siempre que ello no afecte de manera indeseada las características del material final. Así, la disolución del complejo iónico en el disolvente tendrá generalmente una concentración del complejo iónico de por lo menos de cerca de 0,001 g/ml, preferiblemente por lo menos de cerca de 0,01 g/ml, y más preferiblemente por lo menos de cerca de 0,1 g/ml. Sin embargo, concentraciones del complejo iónico más bajas son también adecuadas para formar dispersiones sólidas. En una realización de la presente invención, la concentración de la disolución resultante de la etapa a) es aproximadamente de 0,01 g/ml a 0,3 g/ml.

En una realización de la presente invención, el fluido comprimido miscible con el disolvente orgánico, que actúa como antisolvente y causa la precipitación de un sólido en la etapa b), es seleccionado entre CO₂, etano, propano, hidroclorofluorocarbonos, y hidrofluorocarbonos. Preferiblemente, el fluido comprimido en la etapa b) es el CO₂, considerado como un disolvente ecológico, ya que no es tóxico, no es inflamable, no es corrosivo, no es dañino para el medio ambiente, y además es muy abundante en la naturaleza. También preferiblemente, la relación entre la cantidad de fluido comprimido y de disolvente orgánico corresponde a una fracción molar aproximada de 0,3 a 1, preferiblemente de 0,5 a 1.

En una realización de la presente invención, la separación de la etapa c) del proceso aquí presentado se puede realizar mediante filtración. Preferiblemente, la separación de la etapa c) se realiza con un filtro con un tamaño de poro de 0,05 a 100 µm, de 0,05 a 50 µm, de 0,05 a 25 µm, de 0,1 a 10 µm, de 0,1 a 1 µm, de aproximadamente 0,22 µm.

En otra realización de la presente invención, el sólido resultante de la etapa c) del proceso aquí presentado es posteriormente secado. Dicho secado puede llevarse a cabo usando una corriente de CO₂ u otros gases, una estufa, o al vacío.

La corriente de gas para realizar el secado puede ser de diferente naturaleza, pero para reducir al mínimo el riesgo de fuego o de explosión debido a la ignición de vapores inflamables, y también para reducir al mínimo la oxidación indeseable de los principios activos, u otros materiales presentes en las micro- y nanopartículas, es preferible utilizar un gas inerte como el nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno, o argón. El CO₂, como gas de secado, también es una realización preferible de la presente invención. La temperatura del gas de secado en la entrada al aparato oscila normalmente de unos -50° a unos 200°C.

En otra realización, la presente invención se refiere a un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), procesado según las etapas a), b), y c) anteriormente descritas, y opcionalmente según cualesquiera de las realizaciones anteriormente descritas y relacionadas con las etapas a), b), y c). Así, la presente invención se refiere al producto obtenible según con las etapas a), b), y c).

El complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), procesado según las etapas a), b), y c), o el producto obtenible según con las etapas a), b), y c), aparece como un material particulado.

Este "material particulado" se define en la presente invención como un material que comprende partículas discretas, o bien a agregados de dichas partículas, o una mezcla de ambas. En la mayoría de los casos, aparece una mezcla de partículas separadas y agregados de partículas. En todos los casos, el tamaño aproximado de dicho material particulado puede oscilar de 0,05 a 100 µm, tamaños determinados por microscopía electrónica de barrido (SEM).

ES 2 328 208 B1

En una realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende el complejo iónico procesado de gentamicina:AOT según cualesquiera de las realizaciones anteriormente descritas, y al menos un excipiente aceptable en farmacia.

5 La formulación de los complejos iónicos de la presente invención, ya sea el complejo iónico gentamicina:AOT procesado, o sin procesar, dependerá de la naturaleza de las condiciones clínicas asociadas a la Brucelosis, de la severidad de estas condiciones, del paciente a tratar, del juicio del médico, así como de la ruta de administración. El complejo iónico, procesado o no procesado, de la presente invención puede ser administrado convenientemente en varias formas farmacéuticas como son los comprimidos, cápsulas, supositorios, suspensiones, polvos para suspensión, cremas, parches transdérmicos, depósitos, y similares.

15 Generalmente, los excipientes tales como los solubilizadores o disolventes, surfactantes, modificadores del pH, diluyentes, sistemas matrices, agentes formadores de complejos, disgregantes, aglutinantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, viscosizantes, floculantes, dispersantes o defloculantes, redispersantes, humectantes, colorantes, aromatizantes, conservantes, y así sucesivamente, se pueden utilizar para los propósitos acostumbrados y en cantidades típicas sin afectar las características de las composiciones de la presente invención. Véase por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1995). Los sistemas matriz convencionales, los agentes complejadores, los solubilizadores, los diluyentes, los disgregantes, o los aglutinantes pueden también añadirse como parte de la composición inicial o añadirse mediante la granulación por vía húmeda, por compresión, u otras. Estos materiales pueden abarcar hasta 90% en peso de la composición.

Entre los agentes solubilizadores o disolventes, se incluyen el etanol, propilenglicol, o polietilenglicol.

25 Una clase muy útil de excipientes son los surfactantes. Estos surfactantes no se refieren al AOT que forma un complejo aniónico con la gentamicina, sino a surfactantes adicionales que se pueden emplear de manera ventajosa para aumentar la velocidad de disolución de la gentamicina, facilitando el mojado o hidratación de la gentamicina, o aumentando la velocidad de liberación de la gentamicina de la forma de dosificación. Estos surfactantes están preferiblemente presentes en la forma farmacéutica final en un porcentaje de hasta 10% en peso. Ejemplos de surfactantes incluyen preferiblemente los sulfonatos de ácidos grasos y de alkiles; surfactantes comerciales tales como el cloruro del benzalconio (Hyamione® 1622); ésteres del ácido graso del polioxietileno de sorbitano (Tween®, Liposorb® O-20, Capmul® POE-0); y surfactantes naturales tales como el ácido taurocólico de sodio, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina, lecitina, y otros fosfolípidos y mono- y diglicéridos. Tales materiales se pueden emplear de forma ventajosa para aumentar la velocidad de disolución, por ejemplo, facilitando la humectabilidad del medicamento, o alternativamente aumentando la velocidad de liberación de la gentamicina a partir de su forma de dosificación o forma farmacéutica.

40 La adición de modificadores del pH tales como ácidos, bases, o soluciones tampón puede ser beneficiosa para retardar la disolución del complejo iónico (por ej. ácidos tales como el ácido cítrico o ácido succínico) o, alternativamente, para realzar la velocidad de disolución del complejo iónico (por ejemplo bases tales como el acetato sódico o aminas).

Ejemplos de diluyentes incluyen la lactosa, el manitol, el chilitol, la celulosa microcristalina, el fosfato de calcio dibásico (anhidro y dihidratado), y el almidón.

45 Los ejemplos de los materiales matriciales o sistemas matriz incluyen las matrices hidrófilas obtenidas por granulación de la gentamicina con derivados celulósicos hidrófilos de elevada viscosidad no digeribles tales como la carboximetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; las matrices hidrófobas o lipídicas con soportes de mono, di, y triglicéridos, ácidos grasos, ceras y glicéridos mixtos de origen sintético; las matrices inertes tales como los sistemas laminares, sistemas flotantes, o sistemas bioadhesivos.

50 Los ejemplos de disgregantes incluyen el almidón de patata o maíz, la sodio-carboximetilaminopectina, glicolato sódico de almidón, la formaldehidogelatina, formaldehidocaseína, gelatina, el alginato de calcio, el alginato de sodio, derivados de la celulosa tales como la carboximetilcelulosa sódica, la celulosa metílica, la croscarmelosa sódica, el bicarbonato sódico, el peróxido de magnesio, las saponinas y espumantes sintéticos, y las formas reticuladas de polivinilpirrolidona tales como aquellas vendidas bajo el nombre comercial Crospovidona.

55 Los ejemplos de aglutinantes incluyen a derivados de la celulosa tales como la celulosa metílica, celulosa microcristalina, el almidón, el mucílago de almidón, la solución de gelatina, la gelatina hidrolizada, derivados del ácido algínico, la polivinilpirrolidona, y las gomas tales como la goma guar, y el tragacanto.

60 Los ejemplos de agentes deslizantes, antiadherentes, o lubricantes incluyen a derivados del sílice, estearato magnésico, estearato cálcico, talco, o ácido esteárico.

65 Los ejemplos de agentes viscosizantes incluyen a polisacáridos naturales como los alginatos, goma arábica, carragen, goma guar, y tragacanto; polímeros sintéticos como el carbómero, PVP, poloxámeros; coloides hidrófilos como la metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina; y las arcillas coloidales como la bentonita, o el silicato de aluminio y magnesio (Veegum®).

ES 2 328 208 B1

Los ejemplos de agentes floculantes incluyen a los electrolitos o tensioactivos aniónicos, debido a la carga positiva de la gentamicina; alternatively incluyen también a polioles como el sorbitol; polímeros hidrófilos; o arcillas coloidales tales como la bentonita. Los ejemplos de agentes dispersantes o defloculantes incluyen a las lecitinas.

5 Entre los agentes redispersantes, destacan el EDTA, fosfato potásico, ácido cítrico, citrato sódico y aerosil.

Los ejemplos de humectantes incluyen a los tensioactivos con un HLB entre 7 y 10, o polímeros hidrófilos, glicerina, propilenglicol, o etanol.

10 Los ejemplos de conservantes incluyen los sulfitos (un antioxidante), el cloruro del benzalconio, el metilparabeno, el propilparabeno, el alcohol benzílico, y el benzoato sódico.

15 Otros excipientes convencionales se pueden emplear en las composiciones de esta invención, incluyendo aquellos excipientes bien conocidos en el estado de la técnica. Generalmente, los excipientes tales como los colorantes, aromatizantes, y similares pueden utilizarse para los propósitos acostumbrados y en las cantidades habituales sin afectar las propiedades de las composiciones.

20 El complejo iónico de la presente invención, ya sea procesado o sin procesar, puede administrarse a través de una variedad amplia de vías, incluyendo, pero sin limitarse a, las vías oral, nasal, rectal, vaginal, subcutánea, y pulmonar. Generalmente, se prefiere la vía oral.

25 El complejo iónico de la presente invención, ya sea procesado o sin procesar, puede también administrarse a través de supositorios o de otros vehículos transmucosales. Típicamente, tales formulaciones incluirán los excipientes que facilitan el paso del complejo a través de la mucosa tales como los surfactantes aceptables en farmacia.

30 El complejo iónico, ya sea procesado o sin procesar, se puede también administrar por la vía tópica, o en una formulación diseñada para penetrar la piel. Éstas formulaciones incluyen lociones, cremas, los ungüentos, y similares que se pueden formular de acuerdo a los métodos comúnmente conocidos en el estado de la técnica.

35 Los complejos pueden también administrarse por inyección, incluyendo la vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Las formulaciones comunes para tal uso son formulaciones líquidas en vehículos isotónicos tales como solución de Hank o Ringer. Formulaciones alternativas incluyen a los aerosoles nasales, formulaciones liposomiales, formulaciones de liberación retardada, y similares, comúnmente conocidas en el estado de la técnica.

40 Cualquier formulación conveniente puede ser utilizada. Un compendio de formulaciones conocidas en el estado de la técnica se encuentra en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Company, USA. La referencia a este manual es rutinaria en la profesión farmacéutica.

45 Los complejos iónicos de la presente invención se pueden también utilizar en una variedad amplia de formas de dosificación o formas farmacéuticas para la administración de la gentamicina. Ejemplos de formas de dosificación son los polvos o los gránulos que se pueden tomar secos o reconstituidos con la adición de agua u otros líquidos para formar una mezcla, una suspensión, o una solución; comprimidos; cápsulas; y las píldoras. Diversos excipientes pueden mezclarse, pulverizar, o granular con las composiciones de esta invención para formar un material conveniente para las formas de dosificación antedichas.

50 Los complejos iónicos de la invención se pueden formular como suspensión. Tal suspensión se puede formular como un líquido o pasta a la hora de su fabricación, o puede ser formulada como polvo seco con un líquido, habitualmente el agua, añadida posteriormente pero antes de la administración oral. Tales polvos que luego forman una suspensión se refieren a menudo como bolsitas o polvos orales para reconstitución. Tales formas de dosificación se pueden formular y reconstituir mediante cualquier procedimiento ya conocido. El método más simple sería la formulación de la forma de dosificación como polvo seco que luego es reconstituido simplemente agregando el agua y agitando la mezcla. Alternativamente, la forma de dosificación se puede formular como un líquido y polvo seco que se combinan y agitan para formar la suspensión oral. En otra realización, la forma de dosificación puede formularse como dos polvos que se reconstituyen mediante una primera adición de agua a un polvo para formar una solución a la cual el segundo polvo se combina con agitación para formar la suspensión.

60 Alternativamente, el complejo iónico de la presente invención puede presentarse como una forma de liberación controlada o sostenida. Las formas de liberación controlada o sostenida incluyen habitualmente sistemas matriz como los descritos anteriormente, resinas de intercambio iónico, o barreras peliculares que controlan la difusión de la gentamicina.

65 En una realización de la presente invención, se contempla un método de tratamiento que comprende la administración sistémica de una cantidad eficaz de complejo iónico de gentamicina y AOT, procesado de acuerdo con la presente invención, o sin procesar, para tratar, combatir, o prevenir, una enfermedad causada por la bacteria *Brucella* spp. Por lo tanto, los complejos iónicos de gentamicina: AOT de la presente invención se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por la bacteria *Brucella* spp. En otras palabras,

la presente invención proporciona el complejo iónico gentamicina:AOT, procesado o sin procesar, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad causada por la bacteria *Brucella* spp.

Debido a sus propiedades antibacterianas favorables, como se hará evidente de los ejemplos que siguen, los complejos iónicos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los individuos infectados por *Brucella* spp y para la profilaxis de estos individuos. En general, los complejos iónicos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales mamíferos infectados con *Brucella* spp. Las condiciones que se pueden prevenir o tratar con los complejos iónicos de la presente invención, especialmente las condiciones que se asocian a la *Brucella* spp, incluyen la brucelosis, y síntomas o secuelas asociadas o producidas por las bacterias del género *Brucella*, tales como el aborto prematuro del feto, fiebres inconstantes, sudor, debilidad, anemia, dolores de cabeza, depresión, y dolor muscular y corporal, hepatitis granulomatosa, artritis, espondilitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, meningitis, uveítis, neuritis óptica, fiebre reumática, y endocarditis, entre otras.

En una realización preferente de la presente invención, el mamífero es una persona humana.

En otra realización de la presente invención, los complejos iónicos gentamicina:AOT de la presente invención se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por una bacteria seleccionada del grupo de *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. ovis*, *B. canis*, y *B. neotomae*.

En general, se contempla que una cantidad antibacteriana eficaz diaria de los complejos iónicos de la presente invención, sería de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Puede ser también apropiado administrar la dosis requerida en dos, tres, cuatro, o más subdosis en los intervalos apropiados durante el día. Las subdosis antedichas se pueden formular como formas unitarias de dosificación, por ejemplo, comprendiendo de 1 a 20 mg, y en particular de 1 a 10 mg del ingrediente activo por forma unitaria de dosificación.

La dosificación y la frecuencia exactas de la administración dependen de la condición particular a tratar, de la severidad de la condición a tratar, de la edad, del peso, del sexo, de la extensión de la enfermedad, y de la condición física general del paciente, así como de la otra medicación que el individuo pueda tomar, tal y como es bien sabido por los expertos en la materia. Además, es evidente que la cantidad eficaz diaria antedicha se puede disminuir o aumentar dependiendo de cómo reacciona el paciente a dicha medicación, y/o dependiendo de la evaluación realizada por el médico que prescribe el medicamento de la presente invención. Así, las cantidades eficaces diarias mencionadas más arriba se tienen que considerar como pautas o recomendaciones.

Los complejos iónicos de la presente invención pueden administrarse solo o conjuntamente con otros agentes terapéuticos. Ejemplos de otros agentes terapéuticos útiles para su combinación con los complejos iónicos de la presente invención incluyen a tetraciclinas, rifampicina, y la estreptomina. Así, la combinación de uno de los complejos iónicos de la presente invención y otro agente terapéutico se puede utilizar como medicina en una terapia de combinación. El término "terapia de la combinación" se refiere a un producto que contiene obligatoriamente (a) un complejo iónico de la presente invención, y (b) otro compuesto anti-brucelosis, como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de las infecciones por *Brucella* sp, particularmente para el tratamiento de infecciones causadas por la *B. melitensis*. Así, para combatir o para tratar infecciones por *Brucella* sp, uno de los complejos iónicos de esta invención se puede co-administrar conjuntamente con por ejemplo, tetraciclinas, rifampicina, o estreptomina.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un complejo iónico, procesado o sin procesar, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de la *Brucella* spp en un mamífero infectado con la bacteria de la *Brucella* spp, en donde dicho medicamento se utiliza en una terapia de combinación, la cual comprende preferiblemente un complejo iónico de la presente invención y una tetraciclina, rifampicina, o estreptomina.

Ejemplos

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplo 1

Preparación del complejo iónico de gentamicina con Bis (2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio (AOT)

Se preparó una disolución de concentración 4 mg/ml de sulfato de gentamicina en una disolución tampón a pH 5 (10 mM acetato de sodio, 10 mM KCl, 10 mM CaCl₂). Mientras se agitaba la disolución se añadió un volumen igual de diclorometano con una concentración del surfactante aniónico Bis (2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio (AOT) de 12,55 mg/ml. La concentración molar del surfactante era 5 veces mayor que la del principio activo y equivalía al número de grupos amino protonados de la gentamicina al pH de trabajo. Tras la adición se agitó la mezcla durante aproximadamente tres horas y luego se centrifugó a 5000 rev./min durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica de la acuosa y tras secarla con MgSO₄ anhidro se evaporó a vacío.

Se obtuvo un complejo iónico de gentamicina y AOT (GmAOT) con una composición 1:5 gentamicina:AOT que fue analizado por IR, RMN, DSC y análisis elemental (véase la curva IR en la Figura 2).

ES 2 328 208 B1

Ejemplo 2

Preparación de micropartículas del complejo iónico gentamicina:AOT procesado

5 Se presurizó el reactor (6) de 300 ml de capacidad con CO₂. El dióxido de carbono fue introducido a un caudal de 36,67 ml/min y la presión (P_w) se mantuvo constante a 100 bar mediante una válvula reguladora de presión (8) situada a la salida del reactor. La temperatura de trabajo (T_w) fue de 25°C. Para conseguir una fracción molar de CO₂ constante de 0,95 (x_w) en el interior del reactor, se bombeó primero acetona pura a un caudal de 2 ml/min y durante 20 min hasta conseguir un estado estacionario. En este momento se introdujeron al mismo caudal 10 ml de una disolución de
10 concentración 0,3 g/ml del complejo iónico de gentamicina:AOT en acetona. Tanto el disolvente como la disolución se introdujeron al reactor a través de una boquilla (5) de diámetro de 100 μm. El precipitado formado como consecuencia del efecto antisolvente del CO₂ se recogió en un filtro de 0,2 μm de poro (7) colocado en la parte inferior del reactor. El secado de las micropartículas se realiza mediante una corriente de CO₂ a 36,67 ml/min y 100 bar durante una hora. Finalmente se despresurizó el sistema y se recogió el sólido.

15 El precipitado obtenido fue un sólido blanco. El tamaño de las partículas obtenida fue determinado por microscopía electrónica de barrido (SEM) y era de 3 a 5 μm aproximadamente.

20 Ejemplo 3

Actividad farmacológica del complejo iónico gentamicina:AOT procesado y sin procesar

La especie bacteriana escogida como modelo para estudiar la actividad farmacológica del complejo iónico GmAOT
25 para el tratamiento de la brucelosis, fue la *Brucella melitensis*.

Para el estudio de la actividad de las diferentes gentamicinas (Gm) se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI o MIC) siguiendo el protocolo normalizado por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

30 El estudio se llevó a cabo en placas de microtitulación estériles en las cuales se añadió el medio de cultivo autoclavado, en la primera columna 180 μl y en los demás pocillos 100 μl. En cada pocillo se añadió el inóculo bacteriano (*Brucella melitensis*) previamente preparado. Una vez añadido el antibiótico en forma de sulfato de gentamicina, y en forma de complejo iónico, procesado y sin procesar de acuerdo con la presente invención, se hizo un recuento de
35 la unidades formadoras de colonias (ufc) y se definió la CMI como la cantidad mínima del antibiótico que inhibe el crecimiento bacteriano.

De los estudios *in vitro* realizados frente a dichos inóculos bacterianos de *Brucella melitensis*, quedó demostrado que los complejos iónicos de gentamicina:AOT, procesado y sin procesar, no redujeron la actividad de la gentamicina cuando se compararon con el sulfato de gentamicina. Así, la actividad mínima inhibitoria (MIC) fue de 0,125 microgramos/mL en todos los casos.

45

50

55

60

65

ES 2 328 208 B1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), procesado mediante:
- a) la disolución del complejo iónico gentamicina:AOT en un disolvente orgánico;
 - b) el pulverizado de la disolución resultante de la etapa a) en un fluido comprimido miscible con el disolvente orgánico, que actúa como antisolvente y causa la precipitación de un sólido;
 - c) la separación del sólido resultante de la etapa b).
- 15 2. El complejo iónico según la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico de la etapa a) es seleccionado entre alcoholes monohídricos como el metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 1-hexanol, 1-octanol, y trifluoroetanol; alcoholes polihídricos como el propilenglicol, PEG 400, y 1,3-propanediol; éteres como el tetrahidrofurano (THF), y dietiléter; alcanos como la decalina, isooctano, y aceite mineral; aromáticos como el benceno, tolueno, clorobenceno, y piridina; amidas como la n-metil pirrolidona (NMP), y N,N-dimetilformamida (DMF); ésteres como el acetato de etilo, y acetato de metilo; clorocarbonos como el diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, y 1,2-dicloroetano; otros disolventes como acetona, etilendiamina, acetonitrilo, trimetilfosfato, y dimetilsulfoxida; y mezclas de ellos.
- 25 3. El complejo iónico según la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico de la etapa a) es la acetona.
4. El complejo iónico según cualesquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la concentración de la disolución resultante de la etapa a) es aproximadamente de 0.001 g/ml a 0.5 g/ml.
- 30 5. El complejo iónico según cualesquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el fluido comprimido de la etapa b) es seleccionado entre CO₂, etano, propano, hidroclofluorocarbonos, y hidrofluorocarbonos.
6. El complejo iónico según cualesquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el fluido comprimido de la etapa b) es el CO₂.
- 35 7. El complejo iónico cualesquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la relación entre la cantidad de fluido comprimido y de disolvente orgánico corresponde a una fracción molar aproximada de 0.3 a 1.
8. El complejo iónico según cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el pulverizado de la etapa b) se realiza en un reactor a una presión aproximada de 10 a 200 bar, y a una temperatura aproximada de -50 a 200°C.
- 40 9. El complejo iónico según cualesquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la separación de la etapa c) se realiza por filtración.
10. El complejo iónico según cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el sólido resultante de la etapa c) es posteriormente secado.
- 45 11. El complejo iónico según la reivindicación 10, en donde el secado se realiza usando una corriente de CO₂ u otros gases, una estufa, o al vacío.
- 50 12. Formulación farmacéutica que comprende el complejo iónico procesado de gentamicina:AOT según cualesquiera de las reivindicaciones 1-11, y al menos un excipiente aceptable en farmacia.
13. Complejo iónico procesado gentamicina:AOT según cualesquiera de las reivindicaciones 1-11, para su utilización como medicamento.
- 55 14. Utilización del complejo iónico procesado gentamicina:AOT según cualesquiera de las reivindicaciones 1-11, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por una bacteria del género *Brucella*.
- 60 15. Utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT), en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por una bacteria del género *Brucella*.
- 65 16. Utilización según cualesquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde la bacteria es seleccionada del grupo de *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. ovis*, *B. canis*, y *B. neotomae*.
17. Utilización según cualesquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde la bacteria es *B. melitensis*.

ES 2 328 208 B1

18. Utilización según cualesquiera de las reivindicaciones 14-17, en donde el paciente a tratar es un animal mamífero.

5 19. Utilización según cualesquiera de las reivindicaciones 14-18, en donde el paciente a tratar es el hombre.

20. Utilización según cualesquiera de las reivindicaciones 1, en donde la enfermedad causada por una bacteria del género *Brucella* es la brucelosis.

10 21. Utilización de un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina:AOT), para su procesamiento con fluidos comprimidos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

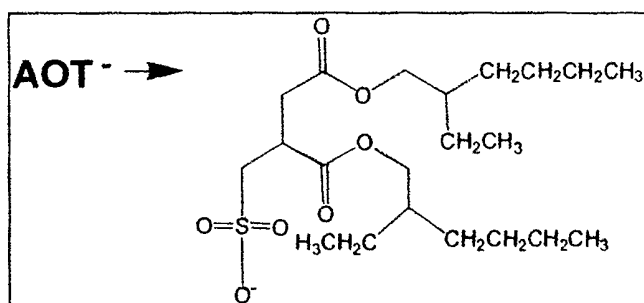
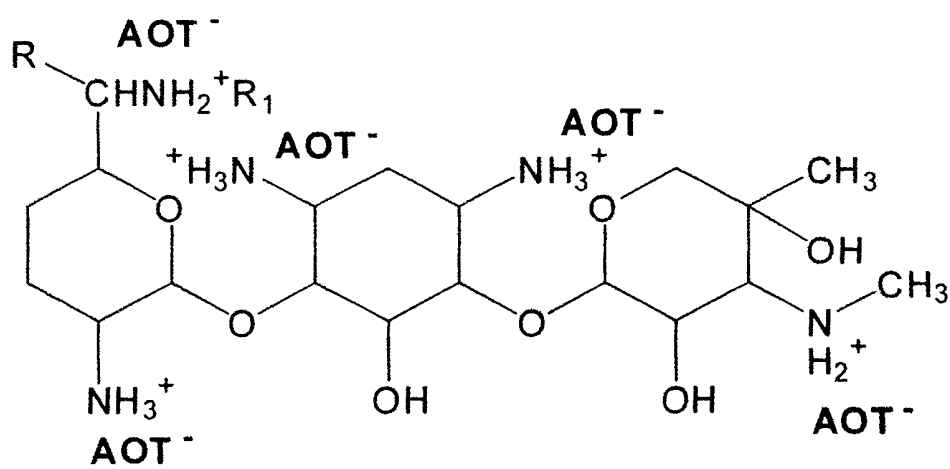


Figura 2

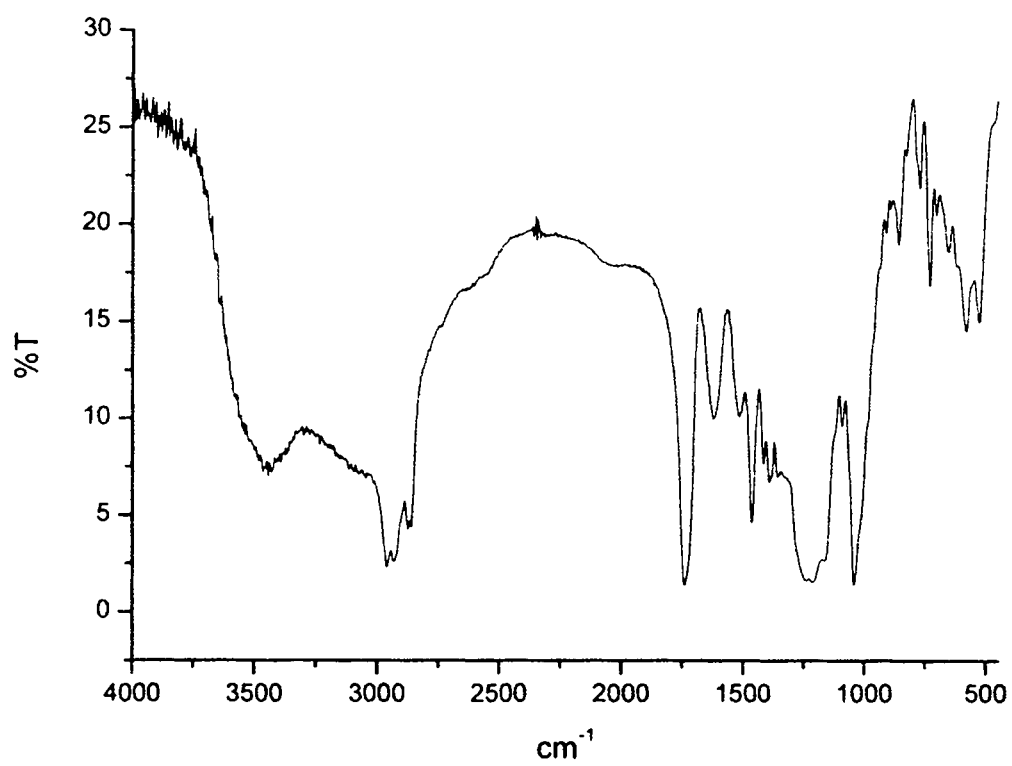
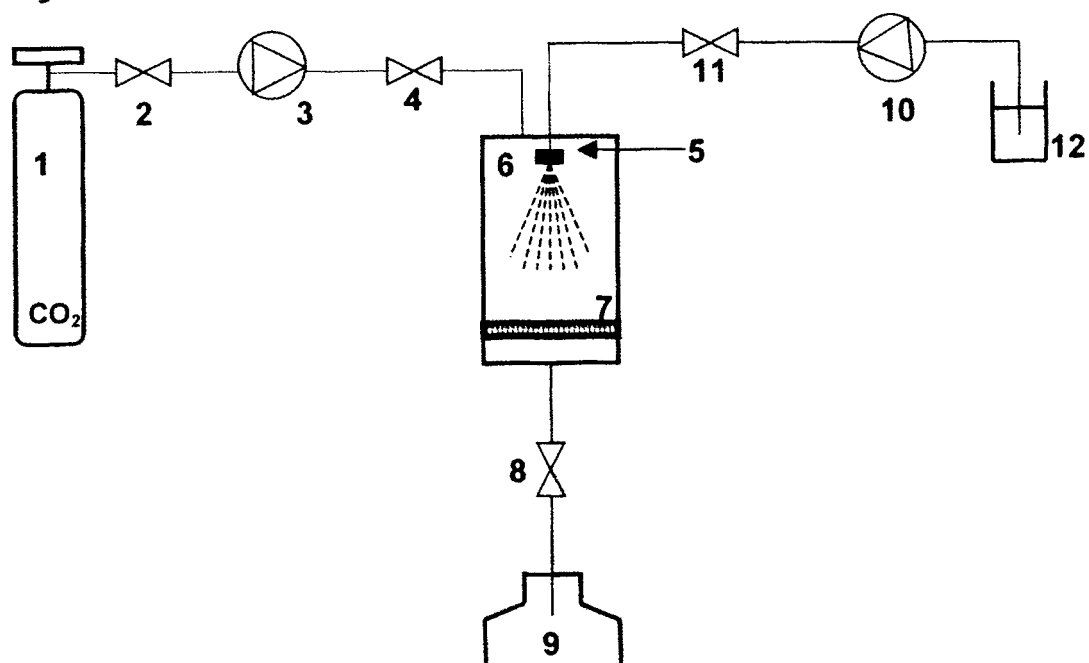


Figura 3





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 328 208

② Nº de solicitud: 200703315

③ Fecha de presentación de la solicitud: 07.12.2007

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FALK, RICK et al.; Controlled release of ionic compounds from poly (L-lactide) microspheres produced by precipitation with a compressed antisolvent; Journal of Controlled Release, volumen 44, número 1, páginas 77-85,(1997), ISSN 0168-3659.	1-21
X	MEYER, JEFFREY D. et al.; Preparation and in vitro characterization of gentamycin-impregnated biodegradable beads suitable for treatment of osteomyelitis; Journal of Pharmaceutical Sciences, septiembre 1998, volumen 87, número 9, páginas 1149-1154.	1-21
X	US 5770559 A (MANNING et al.) 23.06.1998, columna 4, línea 45 - columna 12, línea 60; ejemplos 19-32, Tablas 2-5.	1-21
A	LECAROZ, M.C., et al.; Poly (D, L-lactide-coglycolide) particles containing gentamicin: pharmacokinetics and pharmacodynamics in Brucella melitensis-infected mice; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abril 2007; volumen 51, número 4, páginas 1185-1190.	1-21

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

23.10.2009

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 31/04 (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, WPI, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.10.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-21	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-21	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 ha sido publicada.

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	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Journal of Controlled Release 44 (1), 77-85.	1997
D02	Journal of Pharmaceutical Sciences 87 (9), 1149-1154.	09-1998
D03	US 5770559 A	23.06.1998
D04	Antimicrobial Agents and Chemotherapy 51 (4), 1185-1190.	04-2007

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 invención se refiere a un complejo iónico de gentamicina y bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico (AOT) en una relación molar de 1:5 (gentamicina : AOT) procesado mediante: a) disolución orgánica del complejo en un disolvente orgánico; b) pulverizado de dicha disolución en un fluido comprimido miscible con el disolvente orgánico, que actúa como antisolvente y causa la precipitación de un sólido y c) separación del sólido resultante de la etapa b). Se refiere también a la utilización del complejo iónico de gentamicina : AOT para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad producida por una bacteria del género Brucella.

El documento D01 divulga unas microesferas de poli (L-láctico) (PLA) con gentamicina. El proceso de preparación incluye la formación de un complejo iónico de gentamicina y AOT en una proporción 1:5 que es posteriormente disuelto en cloruro de metileno y sometido a un proceso de precipitación con un antisolvente comprimido (PCA), usando CO₂ como fluido (ver apartados 2.2.1 y 2.2.2).

El documento D02 se refiere a la preparación de unas partículas biodegradables que incluyen gentamicina, útiles en el tratamiento de osteomielitis. Para ello se prepara el complejo gentamicina y AOT por la técnica HIP y posteriormente dicho complejo se somete a un proceso de precipitación con un antisolvente comprimido (PCA), en el que el fluido utilizado es CO₂ (página 1150).

El documento D03 divulga la solubilización de sustancias activas en un disolvente orgánico y la preparación de dichas sustancias en forma de polvo en formulaciones farmacéuticas. La solubilización se consigue mediante la formación de un complejo iónico del principio activo en un compuesto anfifílico. Una disolución orgánica del mismo se somete a una precipitación con un antisolvente comprimido (PCA), usando CO₂ como fluido. Entre los principios activos que pueden ser solubilizados por esta técnica figura la gentamicina (columna 6, línea 3). En los ejemplos 19-32 se preparan partículas de distintos principios activos usando AOT como agente anfifílico, y en las Tablas 2-5 se recogen las condiciones del proceso.

Por tanto, a la vista de los documentos D01-D03, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-13, 21 no es nuevo (Artículo 6 L.P.).

Es conocido el empleo de gentamicina para el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias del género Brucella (ver D04). En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 14-20 de la solicitud deriva directamente y sin equívoco del estado de la técnica y, por tanto, dichas reivindicaciones carecen de novedad (Artículo 6 L.P.).