



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 441**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4168 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06742090 .1**
96 Fecha de presentación : **05.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1902712**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Uso de levo-ornidazol para preparar fármaco anti-infecciones parasitarias.**

30 Prioridad: **08.07.2005 CN 2005 1 0083517**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2011

73 Titular/es:
NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL Co., Ltd.
Nanjing Economic & Techn. Dev. Zon No.
9 Huizhong Road
Nanjing, Jiangsu 210038, CN

72 Inventor/es: **Zhang, Cang y**
Tao, Xiaoxin

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de levo-ornidazol para preparar fármaco anti-infecciones parasitarias

Campo de la invención

Esta invención se refiere al uso de levo-ornidazol en la preparación de un fármaco anti-infecciones parasitarias y, particularmente, a las preparaciones de fármacos producidas formulando levo-ornidazol en forma de fármacos anti-infecciones parasitarias adecuados para un uso clínico, especialmente para infección de trichomonas vaginalis e infección de amebas cecales. Las preparaciones preferidas incluyen una preparación oral, preparación intravenosa y preparación vaginal.

Antecedentes de la invención

El levo-ornidazol (1-(3-cloro-2-S-(-)-hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol) es el isómero levo de ornidazol (CAS 16773-42-5). Como un derivado de nitroimidazol, el ornidazol es un potente agente anti-bacterias anaeróbicas y anti-infecciones parasitarias y también como la tercera generación recientemente desarrollada de derivados de nitroimidazol a continuación del 2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol, el ornidazol exhibe una eficacia terapéutica superior, un período clínico más corto, una mejor tolerancia y una distribución in vivo más amplia. El efecto anti-microorganismos del ornidazol está favorecido por la reducción del grupo nitro de su molécula a grupo amino bajo un entorno anaeróbico, o por la formación de radicales libres a continuación de la interacción con los componentes celulares, y provocó la muerte de los microorganismos. La utilidad del ornidazol en el tratamiento de infecciones parasitarias está descrita en la publicación Tiberál – Alkophar "FACHINFORMATION DES ARZNEIMITTEL-KOMPENDIUM IN DER SCHWEIZ". El racemato de ornidazol es el componente principal en las preparaciones comerciales de ornidazol. En China, hay una solicitud de patente (CN 1400312A) que se refiere a la separación de ornidazol racémico en L- y D-ornidazol por medio de una resolución enzimática, sin embargo, no han sido publicados todavía estudios comparativos sobre la farmacología y características farmacodinámicas entre en L- y D-ornidazol y el ornidazol racémico.

Divulgación de la invención

El uso clínico de ornidazol muestra que el ornidazol es eficaz en el tratamiento de infecciones bacterianas anaeróbicas pero tiene también algunas reacciones adversas. Se han realizado por el inventor de la presente invención estudios de investigación sobre el L-ornidazol con respecto a su características farmacocinéticas, farmacodinámicas, toxicología y farmacología general, en los que se encuentra que el L-ornidazol tiene características farmacocinéticas superiores al D-ornidazol y el ornidazol racémico y tiene también una toxicidad sobre el sistema nervioso central menor que el D-ornidazol y el ornidazol racémico.

A partir de estudios sobre la toxicología aguda, se encontró que, en el caso de una administración de L-ornidazol a ratones, la LD₅₀ era de 332 mg/kg (95% CI: 312 ~ 362 mg/kg) para una inyección intravenosa, 1378 mg/kg (95% CI: 1244 ~ 1526 mg/kg) para inyección intraperitoneal y 1069 mg/kg (95% CI: 935,3 ~ 1222 mg/kg) para alimentación forzada oral. En el caso de ornidazol racémico, la LD₅₀ era de 306 mg/kg (95% CI: 272 ~ 346 mg/kg) para inyección intravenosa, 1115 mg/kg (95% CI: 1026 ~ 1212 mg/kg) para inyección intraperitoneal y 769,4 mg/kg (95% CI: 674,2 ~ 878,0 mg/kg) para alimentación forzada oral. De acuerdo con los resultados anteriores, se demostró que el L-ornidazol exhibía una toxicidad inferior y una seguridad relativamente superior en comparación con el ornidazol racémico.

Para el ensayo de toxicidad, se administró por vía intravenosa a perros Beagle (no roedores) el ornidazol L, D y racémico durante dos semanas y los resultados mostraron que el L-ornidazol exhibía una toxicidad central inferior y una seguridad relativamente mayor en comparación con el D-ornidazol y el ornidazol racémico.

Se estudió en ratones la farmacología general del ornidazol L, D y racémico sobre el sistema nervioso central. Los resultados sugirieron que el L-ornidazol exhibía menos efecto inhibitor sobre el sistema nervioso central en comparación con el ornidazol D o racémico.

Basándose en los experimentos anteriores, se realizaron estudios farmacodinámicos sobre la eficacia terapéutica del L-ornidazol en el tratamiento de infecciones parasitarias (que incluyen infección de Trichomonas vaginalis e infección de amebas cecales en ratones). Los resultados mostraron que el L-ornidazol era superior al D-ornidazol y el ornidazol racémico en la eficacia terapéutica para tratar infecciones parasitarias (que incluyen infección de Trichomonas vaginalis e infección de amebas cecales en ratones). Los procedimientos experimentales detallados fueron como sigue:

(I) Estudios farmacodinámicos sobre infección de Trichomonas vaginalis

Se administró una solución de 0,4 ml que contenía 3×10^6 Trichomonas vaginalis (Trichomonas vaginalis tomadas de pacientes clínicos) a cada ratón ICR macho mediante inyección intraperitoneal. Los ratones se dividieron al azar

en 19 grupos, 10 ratones en cada grupo. Se administraron soluciones en blanco a los ratones en el grupo testigo de vehículo mediante inyección intravenosa en la cola, mientras que los fármacos activos fueron administrados a los grupos de tratamiento mediante inyección intravenosa 2, 24, 48 y 72 horas después de la infección. Los animales fueron sacrificados cinco días después de la infección y sus vísceras se lavaron y su líquido de lavado en agua se centrifugó para el examen de cualquier presencia de larvas vivas. Se realizó una autopsia para examinar el estado de los abscesos viscerales y abdominales y el número de Trichomoniasis vivos en el absceso se determinó bajo microscopio. Los resultados mostraron que se formó un absceso pequeño múltiple en el abdomen y las vísceras de los ratones en el grupo testigo de vehículo, mientras que la formación de abscesos y el número de Trichomoniasis vivos se inhibió en los grupos de tratamiento. Se calcularon las dosificaciones necesarias para conseguir una velocidad de inhibición de 50% (ED₅₀) y 90% (ED₉₀) y los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios farmacodinámicos sobre infección de *Trichomonas vaginalis*

Fármaco	ED ₅₀	95%CI	ED ₉₀	95%CI
L-ornidazol	9,1	4,8 ~ 17,4	32,6	17,0 ~ 61,7
D-ornidazol	14,1	8,3 ~ 24,0	54,5	32,4 ~ 93,3
Ornidazol racémico	11,3	5,5 ~ 22,9	43,8	21,4 ~ 89,1

Los resultados experimentales anteriores mostraron que el L-ordinazol era superior al D-ordinazol y el ordinazol racémico en la eficacia terapéutica para tratar infecciones de *Trichomonas vaginalis* en ratones.

(II) Estudios farmacodinámicos sobre infección de amebas cecales

Se administró una solución de 0,2 ml que contenía 200.000 unidades de disentería amebiana a cada ratón ICR macho en el ciego mediante inyección. Los ratones se dividieron al azar en 19 grupos, 10 ratones en cada grupo. Se administraron soluciones en blanco a los ratones en el grupo testigo de vehículo mediante inyección intravenosa en la cola, mientras que los fármacos activos fueron administrados a los grupos de tratamiento mediante inyección intravenosa 2, 24, 48 y 72 horas después de la infección. Los animales fueron sacrificados seis días después de la infección. Se hicieron secciones mucosales intestinales y se realizaron bajo microscopio estudios comparativos sobre las amebas de diferentes fases. Los resultados mostraron el crecimiento de disentería amebiana en el ciego en el grupo testigo de vehículo y la inhibición de la destrucción de disentería amebiana en los grupos de tratamiento. Se calcularon las dosificaciones necesarias para conseguir una inhibición de 50% (ED₅₀) y 90% (ED₉₀) y los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Estudios farmacodinámicos sobre infección de amebas cecales

Fármaco	ED ₅₀	95%CI	ED ₉₀	95%CI
L-ornidazol	10,5	5,4 ~ 20,4	41,2	21,4 ~ 81,3
D-ornidazol	13,3	8,3 ~ 20,8	64,4	40,7 ~ 102,3
Ornidazol racémico	11,4	5,6 ~ 22,9	55,2	27,5 ~ 109,6

Los resultados experimentales anteriores mostraron que el L-ornidazol era superior al D-ornidazol y el ornidazol racémico en la eficacia terapéutica para tratar una infección de amebas cecales en ratones.

Estos experimentos muestran que el L-ornidazol era superior al D-ornidazol y el ornidazol racémico en la eficacia terapéutica para tratar infecciones parasitarias (que incluyen infección de *Trichomonas vaginalis* e infección de amebas cecales en ratones). Además, las características farmacocinéticas del L-ornidazol eran superiores a las del ornidazol D y racémico y el L-ornidazol exhibió una toxicidad inferior y menos efectos inhibidores nerviosos centrales que el ornidazol D o racémico. Por estas razones, sería más adecuado formular L-ornidazol como fármacos anti-infecciones parasitarias.

La presente invención proporciona también preparaciones de fármacos que contienen L-ornidazol como el componente principal. Preferentemente, dichas preparaciones incluyen preparaciones orales, preparaciones intravenosas o preparaciones vaginales. La dosificación de las preparaciones orales según la presente invención son preferentemente de 10~40 mg/kg/día y, más preferentemente, 20~30 mg/kg/día. La dosificación de las preparaciones intravenosas según la presente invención es preferentemente 5~40 mg/kg/día y, más preferentemente, 10~20 mg/kg/día. La dosificación de las preparaciones vaginales según la presente invención es preferentemente de 10~40 mg/kg/día y, más preferentemente, 20~30 mg/kg/día.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para los fines de ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1

Formulación:

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
L-ornidazol	250
Almidón pregelatinizado	80
Almidón-glicolato de sodio	4
Estearato de magnesio	3

A modo de ejemplo, se prepararon 1.000 comprimidos. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes se tamizaron a través de un tamiz de malla del 100. Se pesó una cantidad prescrita de L-ornidazol y almidón pregelatinizado y se mezcló a fondo, seguidamente se añadió suspensión de almidón al 8% para preparar la masa humedecida, que seguidamente se sometió a granulación, secado y calibrado. A los gránulos secos se añadió una cantidad prescrita de almidón-glicolato de sodio y estearato de magnesio. Posteriormente, los gránulos se comprimieron y se revistieron con opadry al 8% en solución etanólica al 95%.

Ejemplo 2

Formulación:

Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
L-ornidazol	250
Almidón	45
Estearato de magnesio	2

A modo de ejemplo, se prepararon 1.000 cápsulas. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes se tamizaron a través de un tamiz de malla del 100. Se pesaron una cantidad prescrita de L-ornidazol y almidón y se mezclaron a fondo, seguidamente se añadió suspensión de almidón al 6% para preparar la masa humedecida, que seguidamente fue sometida a granulación, secado y calibrado. A los gránulos secos se añadió una cantidad prescrita de estearato de magnesio, se mezcló a fondo y se introdujo en las cápsulas.

Ejemplo 3

Formulación:

Ingredientes	Cantidad (mg/bolsa)
L-ornidazol	250
Manitol	250
Sacarosa	200
Almidón-glicolato de sodio	20

A modo de ejemplo, se prepararon 1.000 bolsas. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes fueron tamizados a través de un tamiz de malla del 100. Se pesaron cantidades prescritas de L-ornidazol, manitol, sacarosa y almidón-glicolato de sodio y se mezclaron a fondo, seguidamente se añadió suspensión de almidón al 8% para preparar la masa humedecida, que se sometió seguidamente a granulación, secado, calibrado y envasado.

Ejemplo 4

Formulación:

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	5 mg/ml
Cloruro de sodio	8,30 mg/ml
Agua para inyección (añadida hasta)	100 ml

A modo de ejemplo, se prepararon 100 botellas de inyección de L-ornidazol-cloruro de sodio. Específicamente, se pesaron cantidades prescritas de L-ornidazol y cloruro de sodio y seguidamente se añadieron 8 l de agua para inyección a 40°C, se agitó y se disolvió. El pH de la solución se ajustó a 4,0 por medio de 0,1 mol/l de ácido clorhídrico y la solución se añadió con agua para inyección a 40°C hasta el volumen total requerido. Posteriormente, a la solución resultante se añadió carbono activo al 0,1%. La solución se agitó y se dejó en reposo durante 15 minutos, seguidamente se sometió a descarburización con una barra de titanio (5 µm). Para una filtración adicional, la solución se hizo pasar a través de las películas de filtración de microespacios (0,45 µm y 0,22 µm) de un cartucho de filtración. La solución resultante se introdujo y se selló en botellas de infusión de vidrio de 100 ml, que seguidamente fueron sometidas a esterilización en una corriente fluida a 100°C durante 45 minutos.

Ejemplo 5

Formulación:

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	5 mg/ml
glucosa	50 mg/ml
Agua para inyección (añadida hasta)	100 ml

A modo de ejemplo, se prepararon 100 botellas de inyección de L-ornidazol y glucosa. Específicamente, se pesó una cantidad prescrita de L-ornidazol y glucosa y se disolvió en 8 l de agua para inyección a 45°C. El pH de la solución se ajustó a 3,5 por medio de 0,1 mol/l de ácido clorhídrico y a la solución se le añadió agua para inyección a 45°C hasta el volumen total necesario. Posteriormente, a la solución resultante se añadió carbono activo al 0,15%. La solución se agitó y se dejó en reposo durante 15 minutos, seguidamente se sometió a descarburización con una barra de titanio (5 µm). Para una filtración adicional, la solución se hizo pasar a través de las películas de filtración de microespacios (0,45 µm y 0,22 µm) de un cartucho de filtración. La solución resultante se introdujo y se selló en botellas de infusión de vidrio de 100 ml, que seguidamente fueron sometidas a esterilización en una corriente fluida a 100°C durante 45 minutos para proporcionar la inyección de L-ornidazol y glucosa.

Ejemplo 6

Formulación:

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	25 mg/ml
Propilenglicol	0,5 ml/ml
Agua para inyección (añadida hasta)	100 ml

A modo de ejemplo, se prepararon 100 botellas de inyección de L-ornidazol. Específicamente, se pesó una cantidad prescrita de L-ornidazol y se disolvió en propilenglicol a aproximadamente 45°C, y seguidamente se añadieron 100 ml de agua para inyección a 45°C y se agitó. El pH de la solución se ajustó a 4,5 por medio de 0,1 mol/l de ácido clorhídrico. Después de la disolución, se añadió a la solución agua para inyección a 45°C hasta el volumen total necesario. Posteriormente, a la solución resultante se añadió carbono activo al 0,1% (de uso para inyección). La solución se agitó y se dejó en reposo durante 15 minutos y seguidamente se sometió a descarburización con una barra de titanio (5 µm). Para una filtración adicional, la solución se hizo pasar a través de películas de filtración de microespacios (0,45 µm y 0,22 µm) de un cartucho de filtración. La solución resultante se introdujo y se selló en botellas para ampollas, que seguidamente se sometieron a esterilización en una corriente fluida a 100°C durante 45 minutos para proporcionar la inyección de L-ornidazol.

Ejemplo 7

Formulación:

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
L-ornidazol	500
Bicarbonato de sodio	300
Hidroxipropil-celulosa con baja sustitución	100

Lauril-sulfato de sodio	3,2
Celulosa microcristalina	440
Ácido tartárico	280
Polietilenglicol	16

A modo de ejemplo, se prepararon comprimidos efervescentes vaginales. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes se tamizaron a través de un tamiz de malla del 80. Se pesaron una cantidades prescritas de L-ornidazol, lauril-sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, 75% de una cantidad prescrita de celulosa microcristalina y 80% de una cantidad prescrita de hidroxipropil-celulosa con baja sustitución y se mezclaron a fondo, y seguidamente se añadió etanol al 60% para preparar la masa humedecida, que seguidamente fue sometida a granulación usando un tamiz de nailon de malla del 14 y el granulado húmedo se secó en una estufa a 60°C hasta que el contenido de humedad se hizo < 1,0%, y seguidamente se sometió a calibrado usando un tamiz de nailon de malla del 12 para suministrar el gránulo A: la cantidad prescrita de ácido orgánico y el resto de celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa con baja sustitución que permanecían se pesaron y se mezclaron a fondo, y seguidamente se añadió etanol al 60% para preparar la masa humedecida, que seguidamente fue sometida a granulación usando un tamiz de nailon de malla del 14 y se dejó secar en una estufa a 60°C hasta que el contenido de humedad se hizo ≤1,5%, y seguidamente se sometió a calibrado usando un tamiz de nailon de malla del 12 para proporcionar el gránulo B: el gránulo A y el gránulo B se mezclaron a fondo con propilenglicol y la mezcla resultante se comprimió usando un punzón heterogéneo y seguidamente se envasaron para proporcionar los comprimidos efervescentes vaginales.

REIVINDICACIONES

1. L-ornidazol, para uso en el tratamiento de infecciones parasitarias.

5 2. L-ornidazol para uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el L-ornidazol está formulado en preparaciones farmacéuticas anti-infecciones parasitarias para uso clínico que incluyen preparación oral, preparación intravenosa y preparación vaginal.

10 3. L-ornidazol para uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la dosificación de la preparación oral es preferentemente de 10-40 mg/kg/día y, más preferentemente, 20-30 mg/kg/día.

4. L-ornidazol para uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la dosificación de la preparación intravenosa es preferentemente de 5-40 mg/kg/día y, más preferentemente, 10-20 mg/kg/día.

15 5. L-ornidazol para uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la dosificación de la preparación vaginal es preferentemente de 10-40 mg/kg/día y, más preferentemente, 20-30 mg/kg/día.

20 6. L-ornidazol para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicha infección parasitaria es una infección de *Trichomonas vaginalis*.

7. L-ornidazol para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicha infección parasitaria es una infección de amebas cecales.

25 8. Uso de L-ornidazol en la preparación de un medicamento anti-infecciones parasitarias.

9. Uso según la reivindicación 8, caracterizado porque el L-ornidazol está formulado en preparaciones farmacéuticas anti-infecciones parasitarias para uso clínico que incluyen preparación oral, preparación intravenosa y preparación vaginal.

30 10. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque la dosificación de la preparación oral es preferentemente de 10-40 mg/kg/día y, más preferentemente, 20-30 mg/kg/día.

35 11. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque la dosificación de la preparación intravenosa es preferentemente de 5-40 mg/kg/día y, más preferentemente, 10-20 mg/kg/día.

12. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque la dosificación de la preparación vaginal es preferentemente de 10-40 mg/kg/día y, más preferentemente, 20-30 mg/kg/día.

40 13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque dicha infección parasitaria es una infección de *Trichomonas vaginalis*.

14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque dicha infección parasitaria es una infección de amebas cecales.