

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 468**

51 Int. Cl.:
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08729826 .1**
96 Fecha de presentación: **14.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2117553**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES PARA TRATAR, REDUCIR, ATENUAR O PREVENIR INFECCIONES DEL OÍDO O EL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR.**

30 Prioridad:
16.02.2007 US 675930

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2011

73 Titular/es:
**BAUSCH & LOMB INCORPORATED
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:
**VENKATESH, Srini;
JONASSE, Matthew, Scott y
WANG, Hongna**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 368 468 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para tratar, reducir, atenuar o prevenir infecciones del oído o el tracto respiratorio superior

5 **Antecedentes de la invención**

10 La presente invención se refiere a composiciones para uso en tratar, reducir, atenuar o prevenir infecciones del oído o el tracto respiratorio superior. En particular, la presente invención se refiere a dichas composiciones que comprenden quinolona, ácidos carboxílicos, derivados de los mismos, y a aplicaciones terapéuticas que usa las mismas.

15 Los patógenos bacterianos siguen suponiendo una grave amenaza para la salud pública, como lo indica la resurgencia mundial de enfermedades bacterianas. La otitis y la sinusitis son dos infecciones muy habituales que son difíciles de tratar por una serie de razones, incluida la resistencia bacteriana a antibióticos. Dicha resistencia puede atribuirse al anterior uso terapéutico y profiláctico extendido y muy eficaz de antibióticos, que, por desgracia, con el tiempo también ha seleccionado cepas resistentes de varios patógenos bacterianos. De mayor importancia para la salud pública ha sido la aparición y proliferación de cepas bacterianas que son resistentes a múltiples antibióticos en el actual arsenal de agentes antimicrobianos. Dichas cepas bacterianas resistentes a múltiples antibióticos ("RMA") incluyen especies de bacterias grampositivas, tales como cepas resistentes a antibióticos de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus fecium*, que, junto con cepas gramnegativas resistentes a antibióticos de *Escherichia coli*, constituyen los agentes etiológicos más frecuentes de enfermedades nosocomiales (adquiridas en el hospital) tales como septicemia, endocarditis e infecciones de heridas y el tracto urinario. Actualmente, *S. aureus* es la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial e infección de la piel y de heridas. *Streptococcus pneumoniae* produce varias enfermedades graves y potencialmente mortales, incluidas una meningitis contagiosa, bacteriemia y otitis media. Se ha estimado que la mortalidad anual por infección por *S. pneumoniae* está entre 3-5 millones de personas a nivel global. Más recientemente, los informes clínicos de infecciones de piel y tejido altamente agresivas por cepas "comedoras de carne" de bacterias estreptococos del grupo A, tal como *Streptococcus pyogenes*, han aumentado la preocupación y la necesidad de nuevos o mejores agentes antibacterianos.

20 Las quinolonas constituyen un grupo de antibióticos que han estado disponibles desde principios de la década de 1960 y se ha probado que son valiosos agentes antibacterianos. Se han sintetizado, desarrollado y comercializado derivados de ácido carboxílico de estructura de quinolona que tienen varias estructuras químicas. El ácido nalidíxico (ácido 1,4-dihidro-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona-3-carboxílico), el progenitor de la serie se usó principalmente como antiséptico del tracto urinario. Posterior desarrollo proporcionó agentes con una actividad más amplia, mayor potencia contra los patógenos seleccionados y mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

25 Desde un punto de vista de utilidad médica, las quinolonas se clasifican como compuestos de primera, segunda y tercera generación. Los compuestos de primera generación, como el ácido piromídico (ácido 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-pirrolidinil)pirido(2,3-d)pirimidin-6-carboxílico) y ácido pipemídico (ácido 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido(2,3-d)pirimidin-6-carboxílico) proporcionaron cobertura para enterobacterias gramnegativas. Los compuestos de segunda generación se dividen en aquellos con actividad gramnegativa potenciada pero predominante contra patógenos como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* y aquellos con actividad equilibrada de amplio espectro (norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, feroxacin, lomefloxacin, ciprofloxacino, ofloxacin, rufloxacin, nadifloxacin). Por tanto, se han usado norfloxacino, ofloxacin y ciprofloxacino principalmente para el tratamiento de enfermedades entre las que se incluyen infecciones del tracto urinario, infecciones gastrointestinales, enfermedades de transmisión sexual y similares. Los antibióticos de tercera generación (levofloxacino, pazufloxacino, esparfloxacino, clinafloxacino, sita-floxacino, trovafloxacino, tosufloxacino, temafloxacino, grepafloxacino, balofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino) son aquellos con actividad potenciada contra cocos grampositivos (principalmente clinafloxacino, sitafloxacino, trovafloxacino para *Streptococcus pneumoniae*) y para, esencialmente todas las Quinolonas de tercera generación, también actividad contra gramnegativos *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila*, y contra anaerobios y patógenos atípicos. Por tanto, levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino han encontrado utilidad para infecciones adquiridas en la comunidad, tales como las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior ("ITR") como neumonía, sinusitis y faringitis, y para infecciones de la piel y tejidos blandos ("IPTB") causadas por cepas grampositivas de estafilococos, neumococos, estreptococos y enterococos.

30 Las mejoras observadas en la mayoría de los antibióticos de tercera generación en uso actualmente generalmente se atribuyen a su característica de únicos en la inhibición de la ADN girasa y la topoisomerasa IV de las dianas bacterianas. Se han sugerido tres categorías de inhibición de quinolonas. Las quinolonas de tipo I (norfloxacino, enoxacina, feroxacina, ciprofloxacino, lomefloxacin, trovafloxacino, grepafloxacino, ofloxacin y levofloxacino) indican una preferencia por la inhibición de la topoisomerasa IV. Las quinolonas de tipo II (nadifloxacino y esparfloxacino) indican una preferencia por la inhibición de la ADN girasa. Sin embargo, las quinolonas de tipo III a las que pertenecen algunas de las quinolonas de tercera generación (p. ej., gatifloxacino, pazufloxacino, moxifloxacino y clinafloxacino) muestran una propiedad de diana doble e influyen igualmente sobre la inhibición de la ADN girasa y la inhibición de la topoisomerasa IV. (M. Takei, y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol.

45, 3544-49 (2001)). La ADN girasa es la principal diana en las bacterias y, por tanto, explica la actividad más débil en bacterias grampositivas de las quinolonas de segunda generación dirigidas a la topoisomerasa IV como norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino. La actividad inusual de nadifloxacino descrita en la literatura, especialmente contra *S. aureus* grampositivo, ahora se puede explicar por su capacidad para apuntar a la ADN girasa (N. Oizumi, y col., J. Infect. Chemother., Vol. 7, 191-194 (2001)). El hecho de que algunas quinolonas de tercera generación sean capaces principalmente de apuntar a la topoisomerasa IV en estafilococos grampositivos y a la ADN girasa en *S. pneumoniae* grampositivo explica las ventajas proporcionadas por las quinolonas de tercera generación de objetivo doble como moxifloxacino y gatifloxacino. No obstante, dada la continua amenaza de las nuevas cepas de bacterias resistentes a antibióticos que pueden aparecer en el futuro se han destinado continuos esfuerzos para desarrollar nuevos antibióticos de amplio espectro.

Recientemente se ha desarrollado una familia de fluoroquinolonas y algunos compuestos de esta familia muestra buena actividad antimicrobiana contra una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas. Véanse las patentes de EE.UU. 5.385.900, 5.447.926, 6.685.958 y 6.699.492.

Además, en la técnica se ha tratado la actividad de clinafloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, sitafloxacino, sparfloxacino y trovafloxacino contra bacilos gramnegativos y mejor actividad grampositiva (p. ej., contra *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*) que el ciprofloxacino. El ciprofloxacino mantuvo la mejor actividad *in vitro* contra *Pseudomonas aeruginosa*. Clinafloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, sitafloxacino, sparfloxacino y trovafloxacino muestran mejor actividad contra anaerobios (p. ej., *Bacteroides fragilis*) frente ciprofloxacino. En estudios clínicos en los que se comparan las fluoroquinolonas anteriores entre sí o con la terapia estándar se ha demostrado una buena eficacia en diversas infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (p. ej., neumonía, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y sinusitis aguda) (Zhanel y col., Drugs, vol. 62, no. 1, 13-59 (2002))

Se investigó la eficacia de soluciones óticas con lomefloxacino en la otitis media experimental en cobayas en vista de *S. aureus* o *P. aeruginosa*, aunque la solución ótica de cefmenoxima al 1% también suprimió la otitis media, su eficacia fue un poco inferior al lomefloxacino al 0,1 % en la otitis media inducida por *P. aeruginosa* (Kuriyama y col., Japanese Pharmacology and therapeutics, vol. 18, nº 12, 49-58 (1990)).

El tratamiento de la otitis externa maligna se ha tratado después en la técnica. En este contexto se ha indicado que el tratamiento con una quinolona tiene la ventaja sobre tratamientos anteriores de que se puede administrar por vía oral y tiene un índice bajo de efectos secundarios. La penetración ocular de ciprofloxacino, pefloxacino, ofloxacino o norfloxacin se ha estudiado en pacientes con ojos no infectados, en los que no se ha determinado si las concentraciones alcanzadas serán adecuadas para fines terapéuticos o profilácticos (Barza, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., vol. 10, no. 4, 296-303 (1991)).

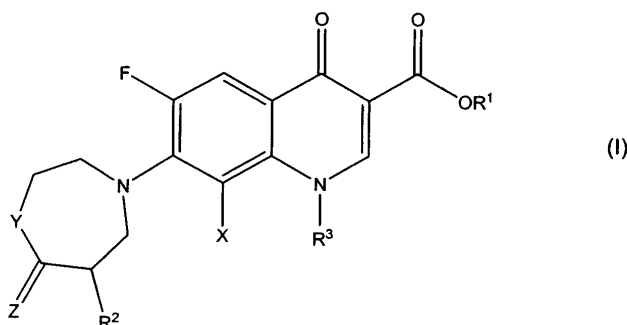
Por tanto, es muy deseable, en un aspecto, desarrollar mejores composiciones terapéuticas que incorporan esta familia de fluoroquinolonas. También es muy deseable proporcionar nuevas y más eficaces composiciones y procedimientos para el tratamiento de infecciones del oído y/o el tracto respiratorio superior. Además, también es muy deseable proporcionar nuevas composiciones y procedimientos para el tratamiento, reducción o alivio de la otitis y/o sinusitis producidas por resistencia bacteriana a los antibióticos habituales.

Sumario de la invención

En general, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que se pueden usar para el tratamiento, reducción, alivio o prevención de la infección de un oído o de una porción del tracto respiratorio superior.

En un aspecto, dicha infección se selecciona a partir del grupo que consiste en otitis, sinusitis, nasofaringitis, orofaringitis y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, dichas composiciones comprenden al menos un miembro de una familia de fluoroquinolonas que tienen la Fórmula I o sales de las mismas,



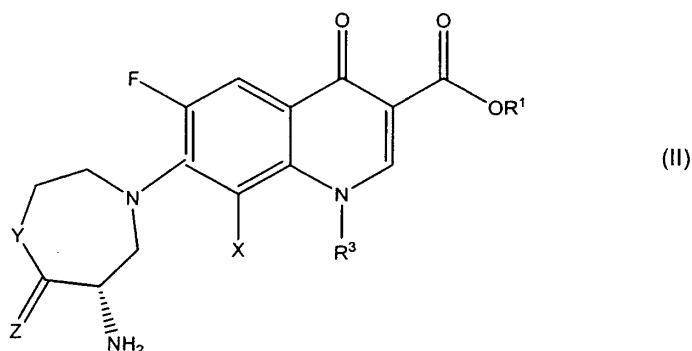
en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior insustituídos, grupos alquilo inferior sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos arilo de C₅-C₂₄ insustituídos, grupos arilo de C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo de C₅-C₂₄ insustituídos, grupos heteroarilo de C₅-C₂₄ sustituidos y grupos que se pueden hidrolizar en cuerpos vivos;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupo amino insustituído y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo inferior; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior insustituídos, grupos alquilo inferior sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos alcoxi inferiores insustituídos, grupos alcoxi inferiores sustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ insustituídos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ insustituídos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ insustituídos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ insustituídos, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ sustituidos, X se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno; Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, S, SO, SO₂ y NR⁴, en la que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior insustituídos, grupos alquilo inferior sustituidos y grupos cicloalquilo; y Z se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y dos átomos de hidrógeno.

15 En otro aspecto más, una composición de la presente invención comprende un único enantiómero de un compuesto que tiene la Fórmula I.

En otro aspecto más, una composición de la presente invención comprende un miembro de una familia de fluoroquinolonas que tiene la Fórmula II o sales del mismo,

20



en los que R¹, R³, X, Y y Z tienen los significados como se ha divulgado anteriormente.

25 La presente invención proporciona un medio para tratar, reducir, aliviar o prevenir una infección de oído o una porción del tracto respiratorio superior administrando una composición que comprende una fluoroquinolona que tiene la Fórmula I o II en un sitio de infección para tratar, reducir o aliviar dicha infección.

En una realización, se divulga la administración tópica de dicha composición. En otra realización, se divulga la administración por vía oral de dicha composición.

30

En otro aspecto más, dicha infección se selecciona a partir del grupo que consiste en otitis externa, otitis media y combinaciones de las mismas.

35 En un aspecto adicional, dicha sinusitis se selecciona a partir del grupo que consiste en sinusitis maxilar, sinusitis frontal, sinusitis etmoidal, sinusitis esferoidal y combinaciones de las mismas.

Otras características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente.

40 Descripción detallada

45 Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" o "grupo alquilo inferior" significa un grupo monovalente de hidrocarburo alifático saturado de C₁-C₅ de cadena lineal o ramificada, que puede estar insustituído o sustituido. El grupo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno (F, Cl, Br o I). Ejemplos no limitantes de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(t-butilo) y similares. Se puede abreviar como "Alc".

50 Como se usa en el presente documento, "alcoxi inferior" o "grupo alcoxi inferior" significa un grupo monovalente alcoxi alifático saturado de C₁-C₅ de cadena lineal o ramificada, que puede estar insustituído o sustituido. El grupo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno (F, Cl, Br o I). Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi inferior incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, n-pentoxi, t-butoxi y similares.

El término “cicloalquilo” o “grupo cicloalquilo” significa un radical monovalente monocíclico o policíclico de 2 a 15 miembros saturado alifático que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que pueden comprender uno o más anillo(s) condensados o en puente, preferentemente anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros. Otras realizaciones de ejemplo de grupos cicloalquilo incluyen anillos bicíclicos de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo cicloalquilo puede estar unido en un átomo de carbono que tiene como resultado una estructura estable, si está sustituido puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que tiene como resultado una estructura estable.

Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbonilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” o “grupo arilo” significa un radical carbocíclico aromático monovalente o divalente.

En algunas realizaciones, el grupo arilo tiene un número de átomos de 5 a 24 y tiene un anillo sencillo (p. ej., fenilo o fenileno), múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo o antranilo) o múltiples anillos en puente (p. ej., bifenilo).

A menos que se especifique lo contrario, el anillo arilo puede estar unido en un átomo de carbono adecuado que tiene como resultado una estructura estable, si está sustituido puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que tiene como resultado una estructura estable. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo y similares. Se puede abreviar como “Ar”.

El término “heteroarilo” o “grupo heteroarilo” significa un radical aromático estable monocíclico o policíclico o monovalente o divalente, que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o en puente. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 5-24 miembros, preferentemente un radical monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. El grupo heteroarilo puede tener de uno a cuatro heteroátomos en el(los) anillo(s) seleccionado(s) de forma independiente de nitrógeno y azufre, en el que cualquier heteroátomo de azufre puede opcionalmente estar oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente estar oxidado o cuaternizado. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heteroarilo puede estar unido en un heteroátomo o átomo de carbono adecuado que tiene como resultado una estructura estable, si está sustituido puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que tiene como resultado una estructura estable. Ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolicinilo, azaindolinilo, indolilo, azaindolilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, bencisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cinnolinilo, azacinnolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahydroaftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo, y similares.

En general, la presente invención proporciona una composición farmacéutica y un procedimiento para tratar, reducir o aliviar una infección de un oído o de una porción del tracto respiratorio superior.

En un aspecto, dicha infección se selecciona a partir del grupo que consiste en otitis, sinusitis, nasofaringitis, orofaringitis y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, una composición de la presente invención comprende al menos un miembro de una familia de fluoroquinolonas que tienen la Fórmula I o sales de las mismas,

en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior insustituidos, grupos alquilo inferior sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos arilo C₅-C₂₄ insustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ insustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sustituidos, y grupos que se pueden hidrolizar en cuerpos vivos; R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupo amino insustituido y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo inferior; R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior insustituidos, grupos alquilo inferior sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos alcoxi inferior insustituidos, grupos alcoxi inferior sustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ insustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ insustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ insustituidos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ insustituidos, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ insustituidos, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ sustituidos, y grupos que se pueden hidrolizar en cuerpos vivos; X se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno; Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, S, SO, SO₂ y NR⁴, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior insustituidos, grupos alquilo inferior sustituidos y grupos cicloalquilo; y Z se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y dos átomos de hidrógeno.

En otro aspecto, una composición de la presente invención comprende además un transportador farmacéuticamente aceptable.

- 5 En un aspecto, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_5 (o, como alternativa, C_1-C_3) sustituidos e insustituidos, grupos cicloalquilo C_3-C_{10} (o, como alternativa, C_3-C_5), grupos arilo C_5-C_{14} (o, como alternativa, C_6-C_{14} o C_5-C_{10} o C_6-C_{10}) sustituidos o insustituidos, grupos heteroarilo C_5-C_{14} (o, como alternativa, C_6-C_{14} o C_5-C_{10} o C_6-C_{10}) sustituidos o insustituidos y grupos que se pueden hidrolizar en cuerpos vivos. En una
10 realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_5 (o, como alternativa, C_1-C_3) sustituidos o insustituidos.

En otro aspecto, R^2 se selecciona del grupo que consiste en grupos amino insustituidos y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_1-C_5 (o, como alternativa, C_1-C_3).

- 15 En otro aspecto más, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_5 (o, como alternativa, C_1-C_3) sustituidos e insustituidos, grupos cicloalquilo C_3-C_{10} (o, como alternativa, C_3-C_5), grupos alcoxi C_1-C_5 (o, como alternativa, C_1-C_3) sustituidos e insustituidos, grupos arilo C_5-C_{14} (o, como alternativa, C_6-C_{14} o C_5-C_{10} o C_6-C_{10}) sustituidos o insustituidos, grupos heteroarilo C_5-C_{14} (o, como alternativa, C_6-C_{14} o C_5-C_{10} o C_6-C_{10}) sustituidos o insustituidos y grupos ariloxi arilo C_5-C_{14} (o, como alternativa, C_6-C_{14} o C_5-C_{10} o C_6-C_{10}) sustituidos o
20 insustituidos. En una realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en grupos cicloalquilo C_3-C_{10} (o, como alternativa, C_3-C_5).

En otro aspecto más, X se selecciona del grupo que consiste en Cl, F y Br. En una realización X es Cl. En otra
25 realización, X es F.

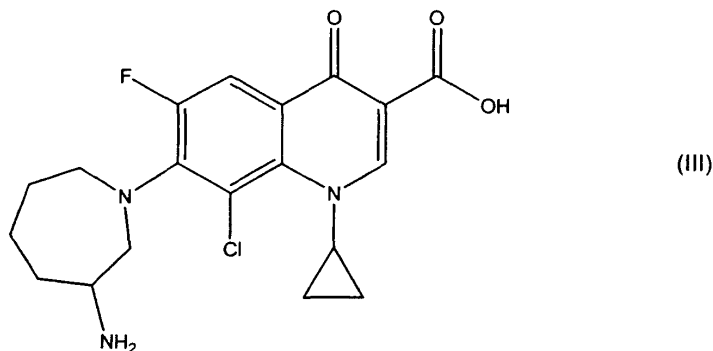
- En un aspecto adicional, Y es CH_2 . En otro aspecto más Z comprende dos átomos de hidrógeno.

Algunos miembros no limitantes de la familia de compuestos que tienen la fórmula I se muestran en la Tabla 1. Otros
30 compuestos de la familia no se indican en la Tabla 1 y también son adecuados en situaciones seleccionadas.

Tabla 1

Algunas fluoroquinolonas seleccionadas						
Compuesto	R^1	R^2	R^3	X	Y	Z
1	H	H	CH_3	Cl	CH_2	2H
2	H	NH_2	CH_3	Cl	CH_2	2H
3	H	NH_2	ciclopropilo	Cl	CH_2	2H
4	H	$NH(CH_3)$	ciclopropilo	Cl	CH_2	2H
5	H	$N(CH_3)_2$	ciclopropilo	Cl	CH_2	2H
6	CH_3	NH_2	ciclopropilo	Cl	CH_2	2H
7	C_2H_5	NH_2	ciclopropilo	Cl	CH_2	2H
8	H	NH_2	ciclopropilo	F	CH_2	2H
9	H	NH_2	ciclopropilo	Br	CH_2	2H
10	H	$NH(C_3H_5)$	ciclopropilo	Cl	CH_2	2H
11	H	$NH(C_3H_5)$	ciclopropilo	F	CH_2	2H
12	H	NH_2	ciclopentilo	Cl	CH_2	2H
13	H	NH_2	ciclopropilo	Cl	CH_2	O
14	H	NH_2	ciclopropilo	F	CH_2	O
15	H	NH_2	ciclopropilo	Br	CH_2	O
16	H	NH_2	ciclopropilo	Cl	$CH(C_3H_5)$	O
17	CH_3	NH_2	ciclopropilo	Cl	CH_2	O
18	CH_3	$NH(CH_3)$	ciclopropilo	Cl	CH_2	O
19	CH_3	$N(CH_3)_2$	ciclopropilo	Cl	CH_2	O
20	CH_3	$NH(C_3H_5)$	ciclopropilo	Cl	CH_2	O

En una realización, el ácido carboxílico de tipo fluoroquinolona tiene una fórmula III.



5 En otro aspecto más, una composición de la presente invención comprende un enantiómero de uno de los compuestos que tienen la Fórmula I, II o III.

En otro aspecto más, una composición de la presente invención comprende una mezcla de enantiómeros de uno de los compuestos que tienen la Fórmula I, II o III.

10 Un compuesto de fluoroquinolona divulgado en el presente documento pueden formularse en una composición farmacéutica para administración tópica, oral o sistémica para el tratamiento, reducción, alivio o prevención de la infección de un oído o de una porción del tracto respiratorio superior. Dicha composición comprende un compuesto de fluoroquinolona y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración, como puede determinar un experto en la técnica de la formulación farmacéutica para las aplicaciones divulgadas anteriormente. Por ejemplo, varios vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica se pueden usar para formular una solución, suspensión, dispersión, pomada, gel, cápsula o comprimido. Un compuesto de fluoroquinolona divulgada en el presente documento es particularmente adecuado para un tratamiento, reducción, alivio o prevención de infecciones del oído o una porción del tracto respiratorio superior producidas por bacterias, incluidas, entre otras, las bacterias divulgadas anteriormente. En una realización, dicha fluoroquinolona se formula en una solución, pomada, suspensión, dispersión o gel.

En una realización, una composición tópica de la presente invención comprende una solución o suspensión acuosa. Normalmente se usa agua purificada o desionizada. El pH de la composición se ajusta añadiendo cualquier ácido, bases o tampones para ajuste de H ótica y fisiológicamente aceptable a un intervalo de aproximadamente 3 a 25 aproximadamente 8,5 (o, como alternativa, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 7,5, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5). Ejemplos de ácidos incluyen ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico y similares, y ejemplos de bases incluyen hidróxido sódico, fosfato sódico, borato sódico, citrato sódico, acetato sódico, lactato sódico, trometamina, THAM (trishidroximetilaminometano) y similares. Sales y tampones incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato sódico, cloruro amónico y mezclas de os ácidos y bases mencionados anteriormente. Se introducen tampones del pH en la composición para mantener un pH estable y para mejorar la tolerancia al producto por el usuario. En algunas realizaciones, el pH está en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7,5. Se dispone de tampones biológicos para varios pH en, por ejemplo, Sigma-Aldrich UK (Aldrich). Una composición de la presente invención puede tener una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 10 a 100.000 centipoises ("cp") o mPa.s. Como alternativa, una composición de la presente invención pueden tener una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 10 a 10.000 cp; o de aproximadamente 10 a 100 cp; o de aproximadamente 100 a 1.000 cp; o de aproximadamente 100 a 10.000 cp; o de aproximadamente 100 a 50.000 cp; o de aproximadamente 1.000 a 10.000 cp; o de aproximadamente 1.000 a 50.000 cp.

40 En otra realización, una composición tópica de la presente invención comprende una pomada, emulsión o crema (tal como una emulsión de aceite en agua) o gel.

Generalmente, las pomadas se preparan usando una base oleaginosa (1), es decir una que consiste en aceites o hidrocarburos fijados, tales como vaselina blanca o aceite mineral, o (2) una base absorbente; es decir, una 45 consistente en una sustancia o sustancias anhidras que pueden absorber agua, por ejemplo lanolina anhidra. Habitualmente, tras la formación de la base, sea oleaginosa o absorbente, se añade el ingrediente activo (compuesto) hasta una cantidad que da la concentración deseada.

Las cremas son emulsiones de aceite/agua. Consisten en una fase de aceite (fase interna), que comprende normalmente aceites fijados, hidrocarburos y similares, tales como ceras, vaselina, aceite mineral y similares, y una fase acuosa (fase continua), que comprende agua y cualquier sustancia hidrosoluble, tales como sales añadidas. Las dos fases se estabilizan mediante el uso de un agente emulsionante, por ejemplo un agente de superficie activa, tal como laurilsulfato sódico, coloides hidrofílicos, tales como arcillas coloidales de arábigo, veegum, y similares. Tras la formación de la emulsión, habitualmente se añade el ingrediente activo (compuesto) en una cantidad para

alcanzar la concentración deseada.

Los geles comprenden una base seleccionada de una base oleaginosa, agua o una base emulsión-suspensión. A la base se añade un agente gelificante que forma una matriz en la base, aumentando su viscosidad. Ejemplos de agentes gelificantes son hidroxipropilcelulosa, polímeros de ácido acrílico y similares. Habitualmente, el ingrediente activo (compuesto) se añade a la formulación a la concentración deseada en un punto anterior a la adición del agente gelificante.

La cantidad de un compuesto de fluoroquinolona divulgado en el presente documento que se incorpora en una formulación de la presente invención no es crucial; la concentración deberá estar en un intervalo suficiente para permitir la aplicación sencilla de la formulación en el área tisular afectada en una cantidad que liberará la cantidad deseada del compuesto en el punto de tratamiento deseado y para proporcionar el efecto terapéutico deseado. En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones comprenden una fluoroquinolona en una concentración en un intervalo de aproximadamente 0,0001 % a 10 % en peso (o, como alternativa, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % o de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,7 % en peso).

Además, una composición tópica de la presente invención puede contener uno o más de los siguientes: tensioactivos, adyuvantes, incluidos medicamentos adicionales, antioxidantes, adaptadores de la tonicidad, conservantes, modificadores de la viscosidad y similares.

Se pueden usar conservantes para inhibir la contaminación microbiana del producto cuando se dispensa en contenedores de una o de múltiples dosis o pueden incluir, entre otros: Derivados de amonio cuaternario, (cloruro de benzalconio, cloruro de bencilamonio, bromuro de cetilmetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), cloruro de benzetonio, compuestos de órgano-mercurio (timerosal, acetato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio), p-benzoatos de metilo y propilo, alcohol betafenilético, alcohol bencílico, alcohol fenilético, fenoxietanol, biguanidas (p. ej., alexidina, PHMB) y mezclas de los mismos. Estos compuestos se usan a concentraciones eficaces, normalmente de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 5 % (en peso) en función del conservante o conservantes seleccionados. La cantidad del conservante usado debería ser suficiente para que la solución está físicamente estable; es decir, no se forma un precipitado, y antibacteriamente eficaz.

La solubilidad de los componentes, incluida una fluoroquinolona que tiene la Fórmula I, II o III, de las presentes composiciones puede potenciarse mediante un tensioactivo u otro codisolvente adecuado en la composición o agentes de formación de complejos tales como ciclodextrinas (derivados hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de α -, β -, y γ -ciclodextrina), EDTA, tampón citrato y tampón succinato. En una realización, la composición comprende de 0,1 % a 20 % de hidroxipropil- β -ciclodextrina; como alternativa, del 1 % al 15 % (o del 2 % al 10 %) de hidroxipropil- β -ciclodextrina. Codisolventes incluyen polisorbatos (por ejemplo polisorbato 20, 60, and 80), tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (p. ej., Pluronic® F68, F84, F127, and P103), ciclodextrina, triglicéridos de ácidos grasos, glicerol, polietilenglicol, otros agentes de solubilidad tales como Octoxynol 40 y Tyloxapol, u otros agentes conocidos para los expertos en la técnica y mezclas de los mismos. La cantidad de potenciador de la solubilidad usado dependerá de la cantidad de fluoroquinolona en la composición, usándose más potenciador de la solubilidad para mayores cantidades de fluoroquinolonas. Normalmente, los potenciadores de la solubilidad se emplean a un nivel de 0,01 % a 20 % (como alternativa, de 0,1 % a 5 % o de 0,1 % a 2 %) en peso en función del ingrediente.

El uso de agentes potenciadores de la viscosidad para proporcionar las composiciones de la invención con viscosidades superiores a la viscosidad de las soluciones acuosas simples puede ser deseable para incrementar la absorción de los compuestos activos por los tejidos diana o para incrementar el tiempo de retención en el oído. Dichos agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos agentes normalmente se emplean a un nivel de 0,01 % a 10 % (como alternativa, de 0,1 % a 5 % o de 0,1 % a 2 %) en peso.

Tensioactivos adecuados incluyen polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, etilenglicol y propilenglicol. Otros tensioactivos son polisorbatos (tales como polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilensorbitano), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitano), normalmente conocidos por sus nombres comerciales de Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxámeros (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tal como los normalmente conocidos por sus nombres comerciales de Pluronic®; por ejemplo Pluronic® F127 o Pluronic® F108)), o poloxaminas (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilendiamina, tales como normalmente conocidos por sus nombres comerciales de Tetronic®; por ejemplo Tetronic® 1508 o Tetronic® 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij®, Myrj®, u alcoholes de ácidos grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol deocosahexanoílico etc.) con cadenas de carbono que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (p. ej., tales como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono).

El tensioactivo ayuda a la diseminación de la formulación tópica sobre la superficie de pasos estrechos.

A menudo a una infección le sigue inflamación. Por tanto, en otro aspecto, una composición de la presente invención comprende además un agente antiinflamatorio. Agentes antiinflamatorios incluyen los glucocorticosteroides bien conocidos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Ejemplos no limitantes de los glucocorticosteroides son: 21-acetoxireggenolona alclometasona algestona amcinonida beclometasona betamethisona budesónida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolonea, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetónida, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednida, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortarnato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarboato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, prednisolona fosfato sódico, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetónido, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetónida, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

Los glucocorticoides preferidos para uso ótico incluyen dexametasona, loteprednol, rimexolona, prednisolona, fluorometolona, hidrocortisona y sus derivados. Los glucocorticoides preferidos para uso nasal incluyen mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolida, triamcinolona, budesónida y sus derivados.

Ejemplos no limitantes de los AINE son: Derivados de ácido aminoarilcarboxílico (p. ej., ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados de ácido arilacético (p. ej., aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetín guacil, bromfenaco, bufexamac, cinmetacina, clopirac, diclofenaco sódico, etodolac, felbinac, ácido fenclóxico, fentiazac, glucometacina, ibufenaco, indometacina, isofezolac, isoxepac, lonazolac, ácido metiazínico, mofezolac, oxametacina, pirazolac, proglumetacina, sulindac, tiaramida, tolmetin, tropesin, zomepirac), derivados de ácido arilbutírico (p. ej., bumadizon, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (p.ej., clidanac, ketorolac, tinoridina), derivados de ácido arilpropiónico (p. ej., alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoprolen, pirprofen, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (p. ej., difenamizol, epirizol), pirazonas (p. ej., apazona, benzpiperilon, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propilfenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados de ácido salicílico (p. ej., acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato cálcico, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazinecarboxamidas (p. ej., ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ϵ -acetamidocaproico, S-(5'-adenosil)-L-metionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazac, bencidamina, α -bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, proquazona, superóxido dismutasa, tenidap, zileuton, sus sales fisiológicamente aceptables, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

Otros agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa de tipo II, tales como celecoxib y etodolac; antagonistas de PAF, tales como apafant, bepafant, minopafant, nupafant, y modipafant; inhibidores de la PDE IV, tales como ariflo, torbaflina, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfilina y roflumilast; inhibidores de la producción de citocinas tales como inhibidores del factor de transcripción NF- κ B; u otros agentes antiinflamatorios conocidos para los expertos en la técnica.

Las concentraciones de los agentes antiinflamatorios contenidos en las composiciones de la presente invención variarán en base al agente o agentes seleccionados y el tipo de inflamación que se esté tratando. Las concentraciones serán suficientes para reducir la inflamación en los tejidos ótico o del tracto respiratorio superior diana tras la aplicación tópica de las composiciones a dichos tejidos. Normalmente, dichas concentraciones están en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 3 % en peso (o, como alternativa, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 % o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1 % en peso).

Los patógenos bacterianos que se han aislado de casos de infección ótica incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyrogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, especies de *Proteus*, especies de *Klebsiella* y especies de *Enterococcus*. Se ha descubierto que varias de estas especies de los aislamientos son resistentes a una serie de fármacos antimicrobianos. Por ejemplo, en un estudio publicado de patógenos resistentes a antimicrobianos en fluido del oído medio de niños con otitis media aguda muestra que el treinta por ciento de los aislamientos de *S. pneumoniae* presentaban una resistencia intermedia o completa y el ocho por ciento era completamente resistente a penicilina; el diez por ciento de los aislamientos eran resistentes a amoxicilina o a amoxicilina-clavulanato. M.R. Jacobs y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 42, N° 3.589 (1998). El mismo estudio muestra que el

treinta por ciento de los aislamientos de *H. influenzae* producían β-lactamasa y, por tanto, cabía esperar que fueran resistentes a penicilina.

5 Patógenos bacterianos que se han aislado de casos de infección del tracto respiratorio superior incluyen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyrogenes*, *Haemophilus influenzae*, especies de *Peptostreptococcus* y especies *Bacteroides*.

10 La actividad antibacteriana del compuesto que tiene la Fórmula III se analizó contra varias cepas bacterianas gramnegativas de referencia y se comparó con la actividad antibacteriana de tres antibióticos disponibles comercialmente (nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino). Los resultados se muestran en la Tabla 2 como valores de CMI₉₀ (concentración mínima del compuesto activo requerida para inhibir el noventa por ciento del crecimiento de un patógeno especificado, en µg/ml).

15 Tabla 2

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula III, nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino contra bacterias gramnegativas				
Cepa	CMI ₉₀ (µg /ml)			
	Compuesto que tiene Fórmula III	Nadifloxacino	Ofloxacino	Esparfloxacino
<i>Escherichia coli</i> (O-1)	0,1	0,2	0,05	0,012
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (IFO 13541)	0,024	0,1	0,024	0,012
<i>Salmonella typhimurium</i> (TD)	0,05	0,2	0,05	0,012
<i>Shigella flexneri</i> (2b)	0,006	0,006	0,006	0,006
<i>Enterobacter aerogenes</i> (IFO 13534)	0,39	1,56	0,2	0,1
<i>Serratia marcescens</i> (NHL)	0,2	1,56	0,1	0,2
<i>Proteus mirabilis</i> (IFO 13300)	0,1	0,1	0,05	0,1
<i>Proteus rettgeri</i>	0,39	0,39	0,2	0,2
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (IFO 12552)	0,39	0,78	0,39	0,024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 13736)	1,56	3,13	1,56	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	1,56	6,25	3,13	0,78

20 La actividad antibacteriana del compuesto que tiene la Fórmula III se analizó contra varias cepas bacterianas grampositivas de referencia y se comparó con la actividad antibacteriana de tres antibióticos disponibles comercialmente (nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino). Los resultados se muestran en la tabla 3 como valores de CMI₉₀.

Tabla 3

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula III, nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino contra bacterias grampositivas				
Cepa	CMI ₉₀ (µg /ml)			
	Compuesto que tiene Fórmula III	Nadifloxacino	Ofloxacino	Esparfloxacino
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	0,012	0,006	0,05	0,024
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25933)	0,05	0,05	0,39	0,1
<i>Staphylococcus aureus</i> (FDA 209P)	0,012	0,024	0,2	0,024
<i>Staphylococcus aureus</i> (Smith)	0,006	0,024	0,2	0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,05	0,1	0,78	0,2

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula III, nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino contra bacterias grampositivas				
Cepa	CMI ₉₀ (µg /ml)			
	Compuesto que tiene Fórmula III	Nadifloxacino	Ofloxacino	Esparfloxacino
(ATCC 12228)				
<i>Sarcina lutea</i> (ATCC 9341)	0,1	0,39	3,13	1,56
<i>Streptococcus faecalis</i> (IFO 12964)	0,1	0,78	1,56	0,78
<i>Streptococcus faecalis</i> (ATCC 29212)	0,2	0,78	1,56	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Cook)	0,1	0,78	0,78	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i> 110698)	0,1	0,1	0,39	0,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (110553)	0,1	0,78	1,56	0,39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (110554)	0,2	0,78	1,56	0,39

La actividad antibacteriana del compuesto que tiene la Fórmula III se analizó contra varias cepas bacterianas de grampositivas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina y se comparó con la actividad antibacteriana de tres antibióticos disponibles comercialmente (nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino). Los resultados se muestran en la tabla 4 como valores de CMI₉₀.

5

Tabla 4

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula III, nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino contra aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a metilina				
Cepa	CMI ₉₀ (µg /ml)			
	Compuesto que tiene Fórmula III	Nadifloxacino	Ofloxacino	Esparfloxacino
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 33591)	0,012	0,006	0,05	0,024
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 33592)	0,05	0,05	0,39	0,1
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 33593)	0,012	0,024	0,2	0,024
<i>Staphylococcus aureus</i> (N° 395)	0,006	0,024	0,2	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> (N° 415)	0,05	0,1	0,78	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i> (N° 419)	0,1	0,39	3,13	1,56
<i>Staphylococcus aureus</i> (N° 420)	0,1	0,78	1,56	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i> (N° 421)	0,2	0,78	1,56	0,39

10 La actividad antibacteriana del compuesto que tiene la Fórmula III se analizó contra bacterias de referencia anaerobias seleccionadas bacterianas grampositivas de referencia y se comparó con la actividad antibacteriana de tres antibióticos disponibles comercialmente (nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino). Los resultados se muestran en la tabla 5 como valores de CMI₉₀.

15

Tabla 5

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula III, nadifloxacino, ofloxacino y esparfloxacino contra bacterias anaerobias				
Cepa	CMI ₉₀ (µg /ml)			
	Compuestos que tiene la fórmula III	Nadifloxacino	Ofloxacino	Esparfloxacino
<i>Clostridium perfringens</i> (KZ 210)	0,2	0,2	0,78	0,39
<i>Peptostreptococcus micros</i> (GIFU 7824)	0,2	0,39	0,78	0,78
<i>Peptostreptococcus magnum</i> (GAI 0664)	0,05	0,2	0,39	0,1
<i>Propionibacterium acnes</i> (GAI 5419)	0,2	0,2	0,78	0,39
<i>Propionibacterium acnes</i> (ATCC 6919)	0,2	0,2	0,78	0,39
<i>Propionibacterium acnes</i> (ATCC 11828)	0,39	0,78	1,56	0,78
<i>Bacteroides fragillis</i> (GAI 0675)	0,1	1,56	1,56	0,78
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (GAI 0659)	0,2	1,56	3,13	0,78
<i>Bacteroides vulgatus</i> (GAI 0673)	0,1	0,78	3,13	0,78
<i>Veillonella parvula</i> (GAI 5602)	0,1	0,78	0,39	0,2

- 5 La actividad antibacteriana del compuesto que tiene la Fórmula III se analizó contra algunos aislamientos bacterianos clínicos oftalmológicos y se comparó con la actividad antibacteriana de tres antibióticos disponibles comercialmente (nadifloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino). Como se ha divulgado anteriormente, la mayoría de estas cepas bacterianas son también relevantes para las infecciones del oído y el tracto respiratorio superior. Los resultados se muestran en la tabla 6 como valores de CMI₉₀.

10

Tabla 6

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula III, nadifloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino contra algunos aislamientos bacterianos clínicos				
Cepa	CMI ₉₀ (µg /ml)			
	Compuesto que tiene Fórmula III	Norfloxacino	Ofloxacino	Ciprofloxacino
Gramnegativos				
Especie de <i>Moraxella</i>	0,13	0,25	0,13	≤ 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4	4	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
Grampositiva				
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	> 128	32	64
Estafilococos coagulasa-negativos	0,5	128	8	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,13	8	2	1
Especies de <i>Corynebacterium</i>	2	16	32	8
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,25	4	1	0,5
Organismos resistentes a antibióticos				
Enterobacterias resistentes a ofloxacino	16	128	64	32
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a ofloxacino	8	> 128	> 128	> 128

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula III, nadifloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino contra algunos aislamientos bacterianos clínicos				
Cepa	CMI ₉₀ (µg /ml)			
	Compuesto que tiene Fórmula III	Norfloxacino	Ofloxacino	Ciprofloxacino
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a gentamicina	4	128	128	128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a gentamicina	32	128	64	32
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina	0,13	8	2	1

Los resultados muestran que el compuesto que tiene Fórmula III es eficaz contra bacterias, incluidas algunas cepas resistentes a antibióticos, que se han encontrado en casos de infección del oído y del tracto respiratorio superior. Aunque los solicitantes no desean quedar ligados a ninguna teoría concreta, creen que los restos únicos en las fluorquinolonas divulgadas en el presente documento proporcionan su ventajosa propiedad antibacteriana y son eficaces para el tratamiento, reducción, alivio o prevención de infecciones del oído, incluidas otitis externa y otitis media, e infecciones del tracto respiratorio superior, incluidas sinusitis, nasofaringitis y orofaringitis.

En otro aspecto, una composición de la presente invención (especialmente una que tiene viscosidad baja) es útil para tratar, reducir, aliviar o prevenir la otitis media en pacientes con tubos timpánicos.

Los ejemplos siguientes se producen para ilustrar adicionalmente las composiciones no limitantes de la presente invención y los procedimientos de preparar dicha composición, para el tratamiento, reducción, alivio o prevención de una infección del oído o de una porción del tracto respiratorio superior.

EJEMPLO 1: Solución ótica o nasal

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula III	0,2
Hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC")	0,5
Cloruro de benzalconio ("BAK")	0,01
Pluroruc® F127	0,1
Polisorbato 60	0,1
Alcohol cetilestearílico	0,01
EDTA	0,1
NaCl	0,25
Tampón fosfato (0,05M, pH= 5,0)	c.s. hasta 100

Una proporción adecuada (mostrada en la tabla anterior) de Pluronic F127 se añade a tampón fosfato en un vaso con camisa de acero inoxidable equipado con un mecanismo de agitación. A la solución tampón se añade una cantidad adecuada de BAK al tiempo que se mezcla de tres a diez minutos. La mezcla se puede calentar hasta 75 °C. Después, al contenido del vaso se añade una cantidad adecuada del compuesto que tiene la Fórmula III durante un periodo de tres a cinco minutos mientras continúa el mezclado hasta que el compuesto está completamente disuelto. A continuación se añaden a la mezcla EDTA y NaCl mientras continúa el mezclado durante cinco minutos más. A un segundo vaso que contiene una cantidad adecuada de agua destilada, también equipado con un mecanismo de agitación, calentado hasta aproximadamente 75 °C, se añade una cantidad adecuada de HPMC durante un periodo de tres a cinco minutos, para formar una dispersión uniforme. A la mezcla del segundo vaso se añaden polisorbato 60 y alcohol cetilestearílico. El contenido del segundo vaso se enfría hasta aproximadamente la temperatura ambiente y después se añaden a la mezcla en el primer vaso. La mezcla resultante se enfría hasta de 25 a 30 °C, si todavía no está en este intervalo de temperatura. La composición final se envase en contenedores adecuados.

EJEMPLO 2: Solución ótica o nasal

Para producir esta solución se usa un procedimiento similar al del ejemplo 1.

5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la fórmula III	0,35
Manitol	4,5
Cloruro de benzalconio (BAK)	0,005
Polisorbato 80	0,1
EDTA	0,05
Acetato sódico	0,03
Ácido acético	0,04
Agua purificada	c.s. hasta 100

EJEMPLO 3: Solución ótica o nasal

Se usa un procedimiento similar al del ejemplo 1 para producir esta solución que tiene la composición siguiente,

10

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula III	0,2
Dexametasona	0,1
Hidroxipropilcelulosa ("HPMC")	0,5
Alexidina	0,01
Tensioactivo Brij®	0,1
EDTA	0,1
Tampón citrato (citrato sódico 0,02M, pH= 5,0)	c.s. hasta 100

EJEMPLO 4: Solución ótica o nasal

Se usa un procedimiento similar al del ejemplo 1 para producir esta solución que tiene la composición siguiente,

15

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto 8 de la Tabla 1	0,3
Colecoxib	0,15
Propilenglicol	0,5
Alexidina	0,01
Tyloxapol	0,1
EDTA	0,1
Tampón citrato (citrato sódico 0,02M, pH = 5,0)	c.s. hasta 100

EJEMPLO 5: Suspensión ótica o nasal

Se usa un procedimiento similar al del ejemplo 1 para producir esta suspensión que tiene la composición siguiente,

20

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la fórmula III	0,3
Triamcinolona, micronizada USP	0,2
Hidroxietilcelulosa	0,25
BAK	0,01
Tyloxapol	0,05
EDTA	0,01
NaCl	0,3
Na ₂ SO ₄	1,2
Ácido sulfúrico y/o NaOH	c.s. para ajustar el pH hasta 5,5
Tampón citrato (citrato sódico 0,02M, pH = 5,0)	c.s. hasta 100

EJEMPLO 6: Emulsión ótica o nasal

- 5 Se usa una modificación del procedimiento del ejemplo 1 para producir esta emulsión que tiene la composición mostrada en la tabla que figura a continuación.

Se añade polisorbato 60 (Tween 60) al agua en un primer vaso con camisa de acero inoxidable esterilizado equipado con un mecanismo de agitación a una temperatura de 50 °C a 60 °C en cantidades correspondientes a las proporciones mostradas en la tabla siguiente. La solución acuosa resultante se calienta hasta 61 °C a 75 °C. A una temperatura de 66 °C se añade alcohol bencílico (un conservante) a la solución acuosa al tiempo que se mezcla de tres a diez minutos. A una temperatura de 75 °C se añaden cantidades adecuadas del compuesto que tiene la Fórmula III y etabonato de loteprednol a aceite de Miglyol en un segundo vaso esterilizado, también equipado con un mecanismo de agitación durante un periodo de tres a cinco minutos mientras continúa la agitación. A la mezcla de aceite se añaden monoestearato de sorbitano y alcohol cetilestearílico. La mezcla de aceite resultante se calienta hasta una temperatura en el intervalo de 62 °C a 75 °C. La mezcla de aceite se añade después con mezclado enérgico a la solución acuosa del primer vaso a una temperatura de 66 °C durante un periodo de tres a cinco minutos. A la mezcla se añaden sulfato sódico y ácido sulfúrico y/o hidróxido sódico para ajustar el Ph a 5,5, La composición resultante se enfría hasta de 35 °C a 45 °C y se homogeneiza mezclando con un emulsionante de alta cizalladura o pasando a través de un homogeneizador. La composición se enfría después hasta de 25° C a 30° C. La composición final se envase en contenedores adecuados.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la fórmula III	0,5
Etabonato de loteprednol	0,2
Polisorbato 60	1
Monoestearato de sorbitano (un emulsionante)	1,5
Alcohol cetilestearílico (un estabilizante de emulsión)	1,5
Alcohol bencílico	0,5
Aceite Miglyol	14,5
Na ₂ SO ₄	1,2
Ácido sulfúrico y/o NaOH	c.s. para ajustar el pH hasta 5,5
Agua purificada	c.s. hasta 100

Normalmente, el aceite usado en una emulsión es un aceite emoliente no irritante. Ejemplos ilustrativos no limitantes del mismo incluyen un aceite mineral, aceite vegetal y un aceite vegetal reformado de composición conocida. Ejemplos más específicos pero no limitantes del aceite se pueden seleccionar del grupo que consiste en aceite de cacahuete, aceite de semilla de sésamo, aceite de semilla de algodón y triglicéridos de cadena media (de C₆ a C₁₂) (p. ej., Miglyol Neutral Oils 810, 812, 818, 829, 840, etc., disponibles en Huls America Inc.). Los emulsionantes típicos empleados se pueden seleccionar del grupo que consiste en monoestearato de sorbitano son Tween 60 (también conocido como Polisorbato 60). Preferentemente, los emulsionantes son no iónicos. Los emulsionantes se pueden emplear en una cantidad de 1,5 a 6,5 % en peso de la composición y, preferentemente, de 3 a 5 % en peso de la composición. La fase hidrofóbica de la emulsión puede estar en una cantidad de 15 a 25% en peso de la composición y, preferentemente, de 18 a 22% en peso de la composición.

EJEMPLO 7: Emulsión ótica o nasal

Se usa un procedimiento similar al del ejemplo 6 para producir esta emulsión que tiene la composición siguiente,

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto 13 de la Tabla 1	0,5
Triamcinolona, micronizada USP	0,2
Polisorbato 60	1
Monoestearato de sorbitano	1,5
Alcohol cetilestearílico	1,5
Alcohol bencílico	0,5
Aceite Miglyol	14,5
Na ₂ SO ₄	1,2
Ácido sulfúrico y/o NaOH	c.s. para ajustar el pH hasta 5,5
Agua purificada	c.s. hasta 100

5

EJEMPLO 8: Pomada ótica o nasal

Se usa un procedimiento similar al del ejemplo 1 para producir esta pomada que tiene la composición siguiente,

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la fórmula III	0,3
Vaselina blanca, USP	50
Propilenglicol	5
Glicerina	5
Tween 20	2
Vitamina E	1
BAK	0,1
Aceite mineral	c.s. hasta 100

10

EJEMPLO 9: Pomada ótica o nasal

Se usa un procedimiento similar al del ejemplo 1 para producir esta pomada que tiene la composición siguiente,

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la fórmula III	0,3
Dexametasona	0,15
Vaselina blanca, USP	50
Propilenglicol	5
Glicerina	5
Tween 20	2
Vitamina E	1
Vitamina D	0,5
BAK	0,1
Aceite mineral	c.s. hasta 100

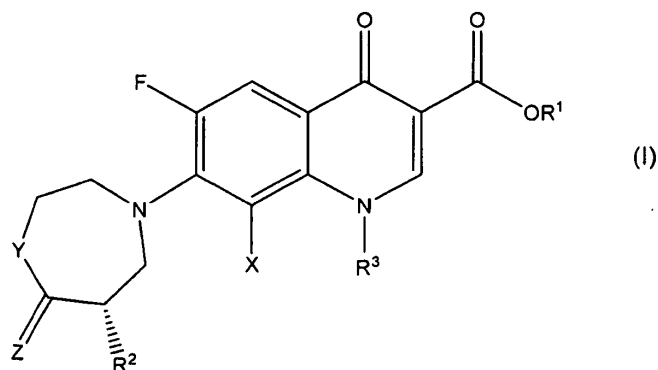
15

La presente invención también proporciona un medio para tratar, reducir, atenuar o prevenir infecciones del oído o el tracto respiratorio superior. En un aspecto, se describe administrar una o más gotas de una composición de la presente invención al canal ótico, la cavidad nasal o la parte trasera de la garganta de un sujeto con indicación de infección o que está indicado por su riesgo de sufrir infección. Una composición de la presente invención también se puede formular en un pulverizador, que se puede administrar en la cavidad ótica o nasal de dicho sujeto.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en tratar, reducir, aliviar o prevenir una infección de oído o una porción del tracto respiratorio superior de un sujeto, en la que la composición comprende una fluoroquinolona que tiene la Fórmula I o sales de la misma, en la que la fluoroquinolona está presente en una cantidad eficaz para tratar, reducir, aliviar o prevenir dicha infección,



- en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos de hidrocarburo alifáticos monovalentes de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ insustituídos, grupos de hidrocarburo alifáticos monovalentes de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos arilo de C₅-C₂₄ insustituídos, grupos arilo de C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo de C₅-C₂₄ insustituídos, grupos heteroarilo de C₅-C₂₄ sustituidos y grupos que se pueden hidrolizar en cuerpos vivos; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupo amino insustituído y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos monovalentes de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ insustituídos; alquilo; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos monovalentes de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ insustituídos, grupos monovalentes de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos monovalentes de alcoxi alifático saturados de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ insustituídos, grupos monovalentes de alcoxi alifático saturados de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ sustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ insustituídos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ insustituídos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ insustituídos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ insustituídos, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ sustituidos, X se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno; Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, S, SO, SO₂ y NR⁴, en la que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos monovalentes de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ insustituídos, grupos monovalentes de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada de C₁-C₁₅ sustituidos y grupos cicloalquilo; y Z se selección del grupo que consiste en oxígeno y dos átomos de hidrógeno-, y en el que la composición es capaz de inhibir el crecimiento o supervivencia de un microorganismo causante de la infección.

2. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo de C₁-C₅ sustituidos e insustituídos, grupos cicloalquilo de C₃-C₁₀, grupos arilo de C₆-C₁₄ sustituidos e insustituídos; grupos heteroarilo de de C₅-C₁₄ sustituidos o insustituídos y grupos que se pueden hidrolizar en cuerpos vivos; R² se selecciona del grupo que consiste en grupo amino insustituído y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁-C₅; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo de C₁-C₅ sustituidos e insustituídos, grupos cicloalquilo de C₃-C₁₀, grupos alcoxi de C₁-C₅ sustituidos e insustituídos, grupos arilo de C₁-C₅ sustituidos e insustituídos, grupos heteroarilo sustituidos e insustituídos y grupos ariloxi de de C₅-C₁₄ sustituidos o insustituídos; y X se selecciona del grupo que consiste en Cl, F y Br.

3. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo de C₁-C₅ sustituidos e insustituídos y grupos que se pueden hidrolizar en cuerpos vivos; R² se selecciona del grupo que consiste en grupo amino y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁-C₅; R³ se selecciona del grupo que consiste en grupos cicloalquilo C₃-C₁₀; X se selecciona del grupo que consiste en Cl y F; Y comprende CH₂ y Z comprende dos átomos de hidrógeno.

4. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que la fluoroquinolona está presente en una cantidad de 0,0001 a 10 % en peso.

5. La composición para el uso de la reivindicación 4, en la que la fluoroquinolona está presente en una cantidad de 0,01 a 5% en peso.

6. La composición para el uso de la reivindicación 5, en la que la fluoroquinolona está presente en una cantidad de 0,01 a 1% en peso.

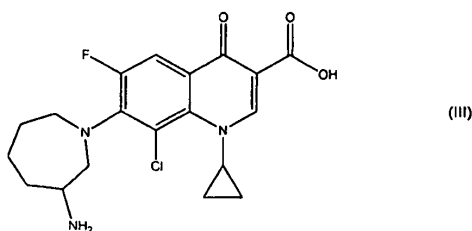
7. La composición para el uso de la reivindicación 5, que además comprende un agente antiinflamatorio.

8. La composición para el uso de la reivindicación 7, en la que dicho agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en glucocorticoesteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la producción de citocinas y mezclas de los mismos.

5 9. La composición para el uso de la reivindicación 4, que además comprende un material seleccionado del grupo que consiste en tampones, tensioactivos, modificadores de la viscosidad, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes. Antioxidantes, medicamentos adicionales y una combinación de las mismas.

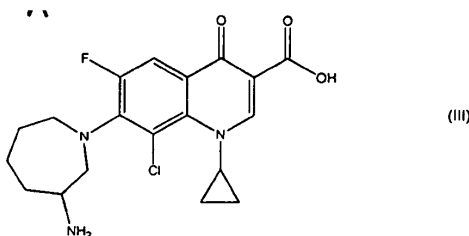
10 10. La composición para el uso de la reivindicación 8, que además comprende un material seleccionado del grupo que consiste en tampones, tensioactivos, modificadores de la viscosidad, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes. Antioxidantes, medicamentos adicionales y una combinación de las mismas.

11. La composición de uso de la reivindicación 4, en la que la fluoroquinolona tiene la Fórmula III.



15

12. La composición de uso de la reivindicación 7, en la que la fluoroquinolona tiene la Fórmula III.



20

13. La composición de uso de la reivindicación 1, que comprende un único enantiómero de la fluoroquinolona que tiene Fórmula I.

25 14. La composición de uso de la reivindicación 11, que comprende un único enantiómero de la fluoroquinolona que tiene Fórmula III.

15. La composición de uso de la reivindicación 12, que comprende un único enantiómero de la fluoroquinolona que tiene Fórmula III.

30 16. La composición de uso de la reivindicación 4, en la que la composición está en forma de una solución, crema, emulsión, suspensión, pomada i gel.

35 17. La composición de uso de la reivindicación 1, en la que la composición es para administración tópica, oral o sistémica.

18. La composición de uso de la reivindicación 17, en la que la composición es para administración tópica.

40 19. La composición de uso de la reivindicación 18, en la que la infección es s otitis externa, otitis media, o una combinación de las mismas.

20. La composición para uso de la reivindicación 18, en la que la infección se selecciona del grupo constituido por sinusitis, nasofaringitis, orofaringitis y combinaciones de los mismos.

45 21. La composición de uso de la reivindicación 1, en la que la fluoroquinolona tiene la Fórmula III.

22. La composición de uso de la reivindicación 21, en la que la composición es para administración tópica, oral o sistémica.

50 23. La composición de uso de la reivindicación 22, en la que la composición es para administración tópica.

24. La composición de uso de la reivindicación 23, en la que la infección es s otitis externa, otitis media, o una combinación de las mismas.
- 5 25. La composición para uso de la reivindicación 23, en la que la infección se selecciona del grupo constituido por sinusitis, nasofaringitis, orofaringitis y combinaciones de los mismos.
26. La composición de uso de la reivindicación 1, en la que dicho microorganismo es una bacteria que es resistente a un antibiótico.
- 10 27. La composición de uso de la reivindicación 21, en la que la composición es capaz de inhibir el crecimiento o supervivencia de un microorganismo que es resistente a un antibiótico.