

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 728**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04763700 .4**
96 Fecha de presentación: **02.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1656143**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **NUEVO USO DE ANTIBIÓTICOS QUE QUINOLONA.**

30 Prioridad:
13.08.2003 DE 10337191

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

73 Titular/es:
BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:
DAUBE, Gert;
EDINGLOH, Markus;
STEPHAN, Bernd;
PIRRO, Franz y
LIMET, Agnès

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 728 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

Nuevo uso de antibióticos que quinolona

La presente invención se refiere al uso de determinados antibióticos de quinolona para el tratamiento de enfermedades bacterianas de la cavidad bucal, de forma particular en veterinaria.

- 5 Para distintos antibióticos de fluoroquinolona ya se describió un efecto *in vitro* contra bacterias anaerobias, entre estas también las que aparecen normalmente con infecciones en la cavidad bucal (véase: Sobotka I y col.: In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46, 4019-4021, 2002; Muller HP y col.: In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *Journal of Clinical Periodontology* 29, 736-742, 2002; Pfister W y coal.:
 10 Activity of quinolones against anaerobic and capnophilic bacteria in vitro. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 56, 189-192, 2001; Goldstein EJC y col.: In vitro activities of a new des-fluoroquinolone, BMS 284756, and seven other antimicrobial agents against 151 isolates of *Eikenella corrodens*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46, 1141-1143, 2002; Hecht DW, Osmolski JR (2003): Activities of garenoxacin (BMS-284756) and other agents against anaerobic clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47, 910-916).
- 15 Adicionalmente se describió en el documento WO 01/45679 que los antibióticos de fluoroquinolona son adecuados en administración local o tópica para el tratamiento de enfermedades bacterianas, de forma particular en la cavidad bucal, por ejemplo, en el tratamiento de heridas en odontología.

- Adicionalmente se usó ciprofloxacina en terapia de parodontitis. Se recomienda también una terapia de combinación con metronidazol (véase: Mombelli AW, van Winkelhoff AJ: The systemic use of antibiotics in periodontal therapy. In: Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology. *Chemicals in Periodontics*. Eds.: Lang NP, Karring T, Lindhe J. Thurgau, Suiza, 1996. Quintessenz Books, Berlín, 38-77).
- 20

- También se describió la combinación de enrofloxacin y metronidazol para la terapia de parodontitis en perros y gatos (véase: Nielsen D: Clinical Experience with an Enrofloxacin-Metronidazole Combination in the Treatment of Periodontal Disease in Dogs and Cats. En: Proceedings of the Third International Veterinary Symposium on Baytril. Ed. Ford RB. Sevilla, España, 1999, 88-94).
- 25

La pradofloxacin y su efecto antibiótico se describen en el documento WO97/31001.

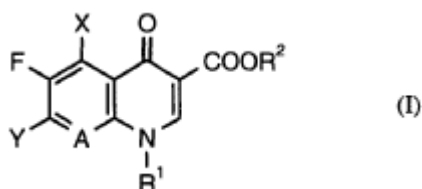
- Según lo anterior persiste sin embargo la necesidad de principios activos que sean adecuados en aplicación sistémica solos o en combinación con otros antibióticos o quimioterapéuticos para el tratamiento de enfermedades bacterianas de la cavidad bucal. A este respecto es deseable una actividad lo más alta posible y un espectro de acción lo más amplio posible contra las bacterias anaerobias típicas en las enfermedades de la cavidad bucal. Preferiblemente se podrían evitar de este modo las terapias de combinación habituales, ya que sería suficiente la monoterapia con sólo un principio activo.
- 30

La invención se refiere por tanto al uso de

antibióticos de 8-ciano-quinolona

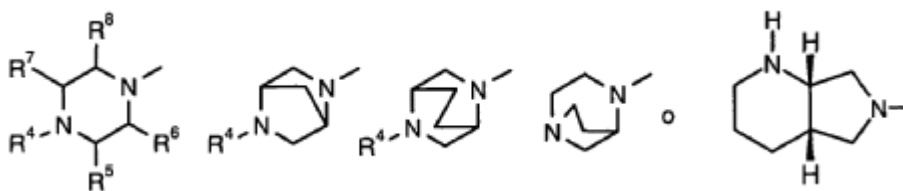
- 35 para la preparación de medicamentos para el tratamiento sistémico de enfermedades bacterianas de la cavidad bucal.

8-Ciano-quinolonas son de forma particular de fórmula (I):



en la que

- 40 X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,
 Y representa restos de estructuras



en las que R^4 representa alquilo C_1 - C_4 de cadena lineal o ramificada, ciclopropilo, acilo con 1 a 3 átomos de carbono, dado el caso sustituidos con hidroxilo o metoxi,

R^5 representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo,

5 R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

R^7 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

así como

10 R^1 representa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,

R^2 representa hidrógeno o alquilo sustituido dado el caso con metoxi o 2-metoxietoxi con 1 a 6 átomos de carbono así como ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo, etoxicarbonilmetilo, pivaloiloximetilo,

A representa $=C(CN)$,

y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

15 Se prefieren compuestos de fórmula (I),

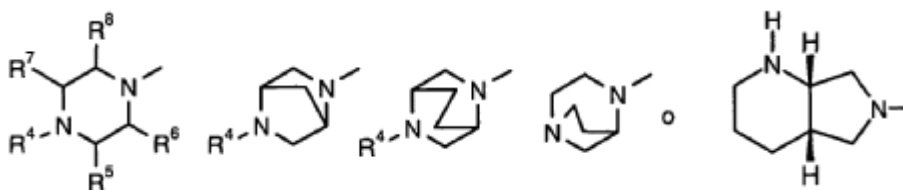
en la que

A representa $=C-CN$,

R^1 representa alquilo C_1 - C_3 o ciclopropilo sustituidos dado el caso con halógeno,

R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

20 Y representa restos de estructuras



en las que

R^4 representa alquilo C_1 - C_3 de cadena lineal o ramificada, oxoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dado el caso sustituidos con hidroxilo

25 R^5 representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R^7 representa hidrógeno o metilo,

R^6 y R^8 representan hidrógeno,

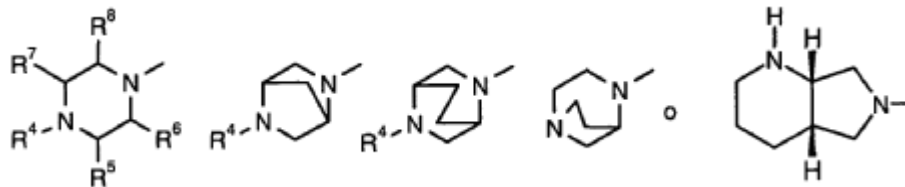
y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I)

30 en la que

A representa $=C-CN$,

- R¹ representa ciclopropilo,
 R² representa hidrógeno, metilo o etilo,
 Y representa restos de estructuras

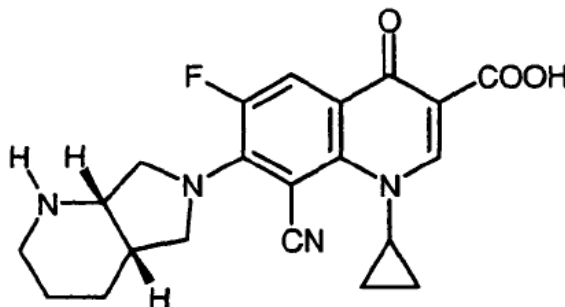


5 en las que

- R⁴ representa metilo, etilo dado el caso sustituido con hidroxilo,
 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R⁶ y R⁸ representan hidrógeno,

10 y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

Como 8-ciano-quinolona especialmente preferida cabe mencionar pradofloxacin, que tiene la denominación sistemática ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinotincarboxílico y la fórmula



15 En el sentido de esta invención se puede usar pradofloxacin en forma de sus profármacos y sales farmacéuticamente compatibles. Igualmente se incluyen hidratos y otros solvatos de estos compuestos. Profármacos y sales adecuadas se describen, por ejemplo, en el documento WO 97/31001, se hace referencia expresa en esta invención a este documento. Se ha encontrado que pradofloxacin presenta un amplio espectro de actividad antibacteriana, de forma particular contra gérmenes que desempeñan un cierto papel en las infecciones de la
 20 cavidad bucal. La pradofloxacin es adecuada por tanto de forma especial para la monoterapia de enfermedades bacterianas de la cavidad bucal.

Como sales se tienen en cuenta sales de adición de ácido y sales básicas que se pueden usar farmacéuticamente.

25 Como sales de uso farmacéutico se entienden, por ejemplo, la sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Además se pueden unir los compuestos de acuerdo con la invención a intercambiadores de iones ácidos o básicos. Como sales básicas de uso farmacéutico cabe citar las sales alcalinas, por ejemplo, las sales de sodio o de potasio, las sales alcalinotérricas, por ejemplo, las sales de magnesio o de calcio; las sales de cinc, las sales de plata y las sales de guanidinio.

30 Con hidratos se entienden tanto los hidratos de fluoroquinolonas propiamente como también los hidratos de sus sales.

De acuerdo con la invención se pueden usar tanto los enantiómeros como también las mezclas de enantiómeros de las quinolonas citadas.

Se conoce la preparación de quinolonas (véase, por ejemplo, el documento WO 97/31001 para la preparación de pradofloxacin) o se puede realizar de forma análoga a procedimientos conocidos.

Son enfermedades de la cavidad bucal provocadas por bacterias, de forma particular: gingivitis, parodontitis, estomatitis y abscesos orales.

5 En estas enfermedades desempeñan sobre todo un papel bacterias anaerobias, de forma particular: *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga ochracea* y *Campylobacter rectus*. De acuerdo con la invención se consigue un buen efecto contra las bacterias anaerobias correspondientes.

Con las quinolonas citadas previamente se pueden tratar enfermedades de la cavidad bucal bacterianas mediante aplicación sistémica en humanos y animales (animales útiles, de zoológico, de laboratorio, de investigación y de compañía).

10 A los animales útiles pertenecen mamíferos como, por ejemplo, vacunos, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, asnos, conejos, gamos, renos, animales para pieles como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches; aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas, avestruces, especies de aves para la tenencia en el hogar y zoológico. Además pertenecen a estos también peces útiles y ornamentales.

A animales de laboratorio e investigación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámster dorado, perros y gatos.

15 A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

Se prefiere tratar mamíferos, de forma particular perros o gatos.

La aplicación se puede realizar tanto profilácticamente como también terapéuticamente.

Debido al amplio espectro de acción de las quinolonas citadas – también contra bacterias anaerobias – son adecuadas de forma particular para la monoterapia.

20 La aplicación de los principios activos se realiza directamente o en forma de preparaciones adecuadas por vía entérica o parenteral.

25 La aplicación por vía entérica de los principios activos se realiza, por ejemplo, por vía oral en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, bebidas, gránulos, brebajes, bolos, piensos con medicamentos o agua potable. La aplicación por vía parenteral se realiza por ejemplo en forma de inyección (por vía intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantes.

Son preparaciones adecuadas:

soluciones como soluciones para inyección, soluciones para vía oral, concentrados para la administración por vía oral tras dilución;

30 emulsiones y suspensión para la administración por vía oral así como para inyección; preparaciones semisólidas;

formulaciones en las que se administra el principio activo en un sustrato para emulsión de aceite en agua o de agua en aceite;

preparaciones sólidas como polvo, premezclas o concentrados, gránulos, agregados, comprimidos, bolos, cápsulas; aerosoles e inhalaciones, cuerpos de moldeo que contienen el principio activo.

35 Las soluciones para inyección se administran por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Se preparan soluciones para inyección disolviendo el principio activo en un disolvente adecuado y se incorporan eventualmente aditivos como agentes solubilizantes, ácidos, bases, sales tampón, antioxidantes, conservantes. Las soluciones se filtran y se envasan en condiciones de esterilidad.

40 Como soluciones cabe citar: disolventes fisiológicamente compatibles como agua; alcoholes como etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina; hidrocarburos, propilenglicol, polietilenglicoles, N-metilpirrolidona así como mezclas de los mismos.

Los principios activos se pueden disolver dado el caso también en aceites vegetales o sintéticos fisiológicamente compatibles, que son adecuados para la inyección.

45 Como agentes solubilizantes cabe citar: disolventes que promueven la solución del principio activo en el disolvente principal o que evitan su precipitación. Ejemplos son polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxietilado, éster de sorbitán polioxietilado.

Son conservantes: alcohol bencílico, triclorobutanol, éster de ácido p-hidroxibenzoico, n-butanol.

Se administran directamente soluciones por vía oral. Se administran concentrados por vía oral tras dilución previa a

la concentración de aplicación. Las soluciones y concentrados para vía oral se preparan como se describió anteriormente en las soluciones para inyección, en donde se puede renunciar al procesamiento en condiciones de esterilidad.

5 Puede ser ventajoso incorporar en la preparación agentes espesantes. Agentes espesantes son: agentes espesantes inorgánicos como bentonitas, ácido silícico coloidal, monoestearato de aluminio, agentes espesantes orgánicos como derivados de celulosa, poli(alcoholes vinílicos) y sus copolímeros, acrilatos y metacrilatos.

10 Como disolventes cabe citar: agua, alcanoles, glicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, glicerina, alcoholes aromáticos como alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, ésteres como éster acético, acetato de butilo, benzoato de bencilo, éteres como alquilenglicolalquiléteres como dipropilenglicolmonometiléteres, dietilenglicolmonobutiléteres, cetonas como acetona, metiletilcetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites vegetales o sintéticos, DMF, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, 2-dimetil-4-oxi-metilen-1,3-dioxolano.

Son colorantes todos los colorantes permitidos para administración al animal que pueden estar disueltos o suspendidos.

15 Son antioxidantes sulfitos o metabisulfitos como metabisulfito de potasio, ácido ascórbico, butil-hidroxitolueno, butilhidroxianisol, tocoferol.

Se pueden administrar emulsiones por vía oral o como inyecciones.

Las emulsiones son del tipo agua en aceite o del tipo aceite en agua.

20 Estas se preparan disolviendo el principio activo en la fase hidrófoba o en la fase hidrófila y homogenizando estas con el disolvente de la otra fase con ayuda de emulsionantes adecuados y dado el caso otros coadyuvantes como colorantes, sustancias que fomentan la resorción, conservantes, antioxidantes, agentes fotoprotectores, sustancias que aumentan la viscosidad.

25 Como fase hidrófoba (aceites) cabe citar: aceites de parafina, aceites de silicona, aceites vegetales naturales como aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de ricino, triglicéridos sintéticos como biglicérido de ácido caprílico/ácido caproico, mezcla de triglicéridos con ácidos grasos vegetales de longitud de cadena C₈₋₁₂ u otros ácidos grasos naturales especialmente seleccionados, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados o insaturados, dado el caso que contienen también grupos hidroxilo, mono- y diglicéridos de ácidos grasos C₈/C₁₀.

30 Ésteres de ácido graso como estearato de etilo, adipato de di-n-butirilo, éster hexílico de ácido láurico, pelargonato de dipropilenglicol, ésteres de un ácido graso ramificado de longitud de cadena media con alcoholes grasos saturados de longitud de cadena de C₁₆-C₁₈, miristato de isopropilo, ésteres de ácido caprílico/ácido caproico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena de C₁₂-C₁₈, estearato de isopropilo, éster oleico de ácido oleico, éster decílico de ácido oleico, oleato de etilo, éster etílico de ácido láctico, ésteres de ácido graso de tipo ceroso como ftalato de dibutilo, éster isopropílico de ácido adípico, mezclas de ésteres relacionados con los citados, entre otros, alcoholes grasos como alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico, alcohol oleico.

Ácidos grasos como, por ejemplo, ácido oleico y sus mezclas.

35 Como fase hidrófila cabe citar:

agua, alcoholes como, por ejemplo, propilenglicol, glicerina, sorbitol y sus mezclas.

Como emulsionantes cabe citar:

tensioactivos no ionógenos, por ejemplo, aceite de ricino polioxiethylado, monooleato de sorbitán polioxiethylado, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerina, poli(estearato de oxietilo), alquilfenolpoliglicoléter;

40 tensioactivos anfólicicos como β-iminodipropionato de di-Na-N-laurilo o lecitina;

tensioactivos anion-activos como laurilsulfato de Na, étersulfatos de alcoholes grasos, sal monoetanolamínica de mono/dialquilpoliglicoléter y éster de ácido ortofosfórico;

tensioactivos cation-activos como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Como coadyuvantes adicionales cabe citar:

45 Sustancias que aumentan la viscosidad y que estabilizan la emulsión como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y almidón, poli(acrilatos), alginatos, gelatinas, goma arábiga, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), copolímeros de metilviniléter y anhídrido de ácido maleico, polietilenglicoles, ceras, ácido silícico coloidal o mezclas de las sustancias citadas.

50 Se pueden administrar suspensiones por vía oral o como inyección. Estas suspensiones se preparan suspendiendo el principio activo en un líquido vehículo dado el caso con adición de otros coadyuvantes como humectantes,

colorantes, conservantes, antioxidantes, agentes fotoprotectores. Son adecuados también suspensiones de intercambiadores de iones que están cargados con el principio activo.

Como líquidos vehículo cabe citar todos los disolventes homogéneos y mezclas de disolventes.

Como humectantes (dispersantes) cabe citar los tensioactivos anteriormente indicados.

5 Como coadyuvantes adicionales cabe citar los anteriormente indicados.

Se pueden administrar por vía oral preparaciones semisólidas. Estas se diferencian de las suspensiones y emulsiones anteriormente descritas sólo por su mayor viscosidad.

10 Para la preparación de preparaciones sólidas se mezcla el principio activo con sustancias vehículo adecuadas dado el caso con adición de coadyuvantes y se lleva a la forma deseada. Como sustancias vehículo cabe citar todas las sustancias inertes sólidas fisiológicamente compatibles. Como tales sirven sustancias inorgánicas y orgánicas. Sustancias inorgánicas son, por ejemplo, sal común, carbonatos como carbonato de calcio, hidrogenocarbonatos, óxidos de aluminio, ácidos silícicos, arcillas, dióxido de silicio precipitado o coloidal, fosfatos.

Sustancias orgánicas son, por ejemplo, azúcares, celulosa, comestibles y piensos como leche en polvo, harinas animales, harinas y salvados de cereales, almidones,

15 Son coadyuvantes conservantes, antioxidantes, colorantes, que ya se han citado anteriormente.

Otros coadyuvantes adecuados son lubricantes y agentes de deslizamiento como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonitas, sustancias que favorecen la disgregación como almidón o polivinilpirrolidona reticulada, aglutinantes como, por ejemplo, almidón, gelatina o polivinilpirrolidona lineal así como aglutinantes de secado como celulosa microcristalina.

20 Las quinolonas usadas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con otros principios activos y en concreto conjuntamente en una preparación o en distintas preparaciones que se pueden administrar dado el caso también de forma retardada temporalmente.

Cabe destacar especialmente combinaciones con:

25 • otros antibióticos/quimioterapéuticos como betalactamas (por ejemplo, amoxicilina dado el caso en combinación con ácido clavulánico), cefalosporinas (por ejemplo, cefaperazona); macrolidas (por ejemplo, eritromicina); aminoglicósidos (por ejemplo, gentamicina); tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina) y sulfonamidas.

• antisépticos para vía oral (por ejemplo, clorhexidina).

30 • corticoides (NSAID = fármacos antiinflamatorios esteroideos), por ejemplo, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, flumetasona.

• agentes antiflogísticos no esteroideos (NSAID), por ejemplo, fenilbutazona, naproxén, cetoprofén, carprofén, vedaprofén, ácido meclofenámico, flunixinina, ácido tolfenamínico, meloxicam.

Los otros antibióticos / quimioterapéuticos anteriormente citados son adecuados de forma particular también para la combinación temporalmente retardada en una terapia secuencial.

35 Las preparaciones listas para uso contienen los principios activos en concentraciones respectivamente de 10 ppm a 20 por ciento en peso, preferiblemente de 0,1 a 10 por ciento en peso.

Preparaciones que se diluyen antes de la aplicación contienen los principios activos respectivamente en concentraciones del 0,5 al 90 por ciento, preferiblemente de 1 al 50 por ciento peso.

40 Por lo general se ha evidenciado como ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de 1 a 20 mg, de principio activo por cada kg de peso corporal por día, para la consecución de resultados efectivos.

En la mezcla con otros principios activos se encuentran los antibióticos de quinolona usados de acuerdo con la invención en la relación de 1 a 0,1 - 10 hasta 1 a 1 - 10. Se prefiere la relación de 1 a 5.

Los principios activos se pueden administrar a los animales también junto con el pienso o el agua potable.

45 Piensos y productos alimenticios contienen de 0,01 a 250 ppm, preferiblemente de 0,5 a 100 ppm del principio activo en combinación con un material comestible adecuado.

Un pienso y producto alimenticio de este tipo se puede usar tanto para fines curativos como también para fines profilácticos.

- 5 La preparación de un pienso o producto alimenticio de este tipo se realiza mediante mezcla de un concentrado o de una premezcla, que contiene del 0,5 al 30 %, preferiblemente del 1 al 20 % en peso de un principio activo en mezcla con un vehículo orgánico o inorgánico comestible, con piensos habituales. Vehículos comestibles son, por ejemplo, harina de maíz o harina de semilla de maíz o de soja o sales minerales, que contienen preferiblemente una pequeña cantidad de un aceite comestible que repela el polvo, por ejemplo, aceite de maíz o aceite de soja. La premezcla obtenida a este respecto se puede añadir al pienso completo antes de su puesta a disposición de los animales.

Ejemplos

Ejemplo A: resultados de estudios *in vitro*

- 10 Media geométrica de valores de MHK (MIC media geométrica; GMIC) de bacterias anaerobias aisladas en perros y gatos en comparación con el metronidazol convencional (en µg/ml). Resultados de dos estudios *in vitro*:

Género de bacterias	N	Pradofloxacina GMIC	Metronidazol GMIC
<i>Bacteroides</i>	37	0,4	0,7
<i>Fusobacterium</i>	11	0,5	1
<i>Peptostreptococcus</i>	4	0,4	0,8
<i>Porphyromonas</i>	8	0,1	0,3
<i>Prevotella</i>	25	0,2	0,4

Ejemplo B: estudios clínicos en la indicación de parodontitis

- Los estudios se llevaron a cabo en 16 perros Beagle hembra. La pradofloxacina se administró en una dosis de 3 mg/kg una vez al día durante un periodo de tiempo de siete días.
- 15 El tratamiento con pradofloxacina se llevó a cabo hasta una reducción significativa ($p = 0,02$) de la profundidad de las bolsas de las encías (profundidad de cavidad periodontal, pérdida de unión).

Al final del tratamiento con pradofloxacina se redujo la cantidad total de bacterias anaerobias en las bolsas de las encías de forma significativa ($p < 0,0001$). Esto era igualmente válido otras tres semanas tras el tratamiento en el día 28 ($p = 0,0007$).

20 **Ejemplo C: estudios *in vitro***

En este estudio se aislaron dos cepas de cada una de las bacterias causantes de parodontitis y se determinó *in vitro* su sensibilidad frente a pradofloxacina (MIC en µg/ml). Los resultados se representan como sigue:

Actinobacillus actinomycetemcomitans: MIC < 0,25 (ambas cepas)

Eikenella corrodens: MIC < 0,25 (ambas cepas)

- 25 *Capnocytophaga ochracea*: MIC < 0,25 (ambas cepas)

Porphyromonas gingivalis: MIC < 0,25 (ambas cepas)

Porphyromonas canoris: MIC < 0,25 (ambas cepas)

Porphyromonas cangingivalis: MIC = 0,5 y MIC = 1

Porphyromonas cansulci: MIC < 0,25 (ambas cepas)

- 30 *Prevotella intermedia*: MIC < 0,25 (ambas cepas)

Fusobacterium nucleatum: MIC = 0,5 y MIC = 1

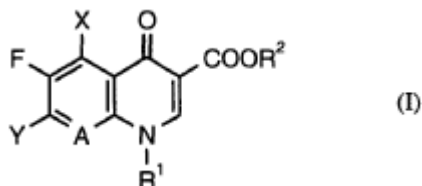
Campylobacter rectus: MIC < 0,25 (ambas cepas)

REIVINDICACIONES

1. Uso de antibióticos de 8-ciano-quinolona

para la preparación de medicamentos para el tratamiento sistémico de enfermedades bacterianas de la cavidad bucal.

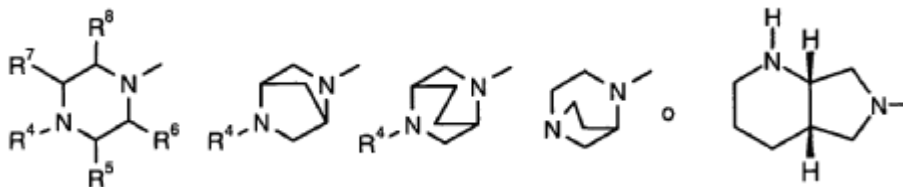
5 2. Uso según la reivindicación 1 de antibióticos de 8-ciano-quinolona de fórmula (I):



en la que

X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,

Y representa restos de estructuras



10

en las que

R⁴ representa alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, ciclopropilo, acilo con 1 a 3 átomos de carbono, dado el caso sustituidos con hidroxilo o metoxi,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo,

15 R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

así como

20 R¹ representa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamina,

R² representa hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido dado el caso con metoxi o 2-metoxietoxi, así como ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo, etoxicarbonilmetilo, pivaloiloximetilo,

A representa =C(CN),

y sus sales e hidratos de uso farmacéutico.

25 3. Uso según la reivindicación 1, en donde el antibiótico de 8-ciano-quinolona es pradofloxacina.

4. Uso según la reivindicación 1 para el tratamiento de gingivitis, estomatitis, parodontitis y/o abscesos de la cavidad bucal.

5. Uso según la reivindicación 1, en donde las enfermedades son provocadas esencialmente por bacterias del grupo de *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga ochracea*, *Campylobacter rectus*.

30