

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 451**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61K 33/02** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06722337 .0**  
96 Fecha de presentación: **17.04.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1875910**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **APLICACIÓN DE LEVO-ORNIDAZOL EN LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO CONTRA LA INFECCIÓN DE BACTERIAS ANAERÓBICAS .**

30 Prioridad:  
**28.04.2005 CN 200510068478**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.07.2012**

73 Titular/es:  
**Nanjing Sanhome Pharmaceutical Co., Ltd.  
Nanjing Economic and Technological  
Development Zone No. 9 Huizhong Road Nanjing  
Jiangsu 210038, CN**

72 Inventor/es:  
**ZHANG, Cang;  
TENG, Zaijin y  
LI, Li**

74 Agente/Representante:  
**Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 384 451 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).

## DESCRIPCION

## CAMPO DE LA INVENCION

**[0001]** Esta invención se refiere al uso de Levo-ornidazol en la preparación de un medicamento para prevenir y tratar infección de bacterias anaeróbicas, y particularmente a una preparación farmacéutica formulada a partir de L-ornidazol adecuada para uso clínico, lo cual incluye preparación oral y preparación intravenosa.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** Levo-ornidazol (1-(3-cloro-2-S-(-)-hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol) es el levo-isómero de ornidazol (CAS 16773-42-5). Como un derivado de nitroimidazol, ornidazol es un poderoso agente contra infección por bacterias anti-anaeróbicas y parásitos, y también como la tercera generación nuevamente desarrollada de derivado de nitroimidazol siguiente al 2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol, ornidazol presenta eficacia terapéutica más elevada, una estancia clínica más breve, mejor tolerancia, y distribución in-vivo más amplia. El efecto anti-microorganismos del ornidazol es promovido por la reducción del grupo nitro de su molécula a grupo amino bajo entorno anaeróbico, o por la formación de radical libre seguido de interacción con los componentes celulares, y causado para la muerte de microorganismos. Racemato de ornidazol es el ingrediente activo en agentes de ornidazol comerciales. La actividad contra bacterias anaeróbicas de ornidazol ha sido ampliamente informada en la práctica clínica, tal como el estudio clínico y experimental de ornidazol para el tratamiento de infecciones orales anaeróbicas (ver Chinese Journal of Nosocomiology. 2004. 14 (3). -325-327); los efectos clínicos de inyección de ornidazol en el tratamiento de infecciones anaeróbicas ginecológicas (ver Chinese Journal of New Drugs. 2004. 13 (2). -158-160); análisis de la inyección de ornidazol en el tratamiento de 56 casos de infecciones anaeróbicas de pie diabético senil (the Chinese Medical Journal Writing. 2004. 11 (10). -843-844). La utilidad del ornidazol en el tratamiento de infección por bacterias anaeróbicas es revelada en "Tiberal Alkophar FACHINFORMATION DES ARZNEIMITTEL-KOMPENDIUM IN DER SCHWEIZ" El ornidazol presenta óptima eficacia terapéutica en el tratamiento de infecciones por bacterias anaeróbicas, pero existen también algunos efectos adversos, expresados primariamente como efectos centrales inhibitorios. En China, hay una solicitud de patente (CN 1400312A) relacionada con la separación de ornidazol racémico dentro de L- and D-ornidazol por medios de resolución enzimática, sin embargo, estudios comparativos sobre la farmacología y farmacodinámica entre L- y D-ornidazol y ornidazol racémico no ha sido publicado todavía.

## REVELACION DE LA INVENCION

**[0003]** El uso clínico de ornidazol muestra que el ornidazol es eficaz para tratar infecciones por bacterias anaeróbicas, pero se han informado también algunas reacciones adversas. Con el fin de mantener y mejorar la eficacia terapéutica, y minimizar los efectos adversos, fueron realizados estudios de investigación sobre L-ornidazol con respecto a su farmacocinética, farmacodinámica, toxicología y farmacología general, en los que se encontraba que el L-ornidazol tenía características farmacocinéticas superiores a D-ornidazol y ornidazol racémico, y también que tenía una toxicidad del sistema central nervioso inferior al D-ornidazol y ornidazol racémico. Por estas razones, sería más práctico formular L-ornidazol como medicamentos contra infección de bacterias anaeróbicas para usos clínicos.

**[0004]** La presente invención determina que L-ornidazol tiene más practicabilidad en la preparación de medicamentos contra infección de bacterias anaeróbicas por medio de los siguientes experimentos.

(I) Ensayo de Toxicología de L-ornidazol

1. Ensayo de toxicología aguda de L-ornidazol

**[0005]** A ratones de Kunming, la mitad machos y la otra mitad hembras, con peso corporal de 18~22g, se les administró la solución del medicamento de ensayo por inyección 8 horas tras ayunar. El estado de mortalidad de los animales fue observada consecutivamente durante 14 días tras su administración.

1) Determinación de LD50 (dosis letal medio) de inyección intravenosa en ratones

Tabla 1. LD50 e intervalo de confianza de 95% (CI) de inyección intravenosa de L-ornidazol en ratones (Método Bliss)

Dosis (mg/kg)	Dosis de registro	Número de animales	Número de animales muertos	Índice de mortalidad (%)	Unidades de probabilidad (Y)	LD50 Y CI (mg/kg)
370	2.568	10	10	100	6.38	332 (312-352)
333	2.522	10	3	30	5.05	

ES 2 384 451 T3

300	2.477	10	2	20	3.72
270	2.431	10	0	0	3.04
243	2.385	10	0	0	1.06

Table 2. LD50 e intervalo de confianza de 95% (CI) de inyección intravenosa de ornidazol racémico en ratones (Método Bliss)

Dosis (mg/kg)	Dosis de registro	Número de animales	Número de animales muertos	Índice de mortalidad (%)	Unidades de probabilidad (Y)	LD50 y CI (mg/kg)
370	2.568	10	10	100	6.57	306
333	2.522	10	5	50	5.73	(272-346)
300	2.477	10	5	50	4.90	
270	2.431	10	3	30	4.06	
243	2.385	10	0	0	3.22	

5

2) Determinación de LD50 de inyección intraperitoneal en ratones

[0007]

Tabla 3. LD50 e intervalo de confianza de 95% (CI) de inyección intraperitoneal de L-ornidazol en ratones (método Bliss)

Dosis (mg/kg)	Dosis de registro	Número de animales	Número de animales muertos	Índice de mortalidad (%)	Unidades de probabilidad (Y)	LD50 Y CI (mg/kg)
2000	3.301	10	10	100	7.13	1378
1700	3.230	10	9	90	6.17	(1244-1526)
1445	3.160	10	6	60	5.20	
1228	3.089	10	3	30	4.24	
1044	3.019	10	0	0	3.27	

10

Tabla 4. LD50 e intervalo de confianza de 95% (CI) de inyección intraperitoneal de ornidazol racémico en ratones (Método Bliss)

Dosis (mg/kg)	osis de registro	Número de animales	Número de animales muertos	Índice de mortalidad (%)	Unidades de probabilidad (Y)	LD50 Y CI (mg/kg)
1700	3.230	10	10	100	7.52	1115
1445	3.160	10	10	100	6.49	(1026-1212)

1228	3.089	10	8	80	5.46
1044	3.019	10	3	30	4.42
887.4	2.948	10	0	0	3.39

3) Determinación de LD50 de alimentación forzada oral en ratones

[0008]

5 Tabla 5. LD50 e intervalo de confianza de 95% (CI) de alimentación forzada oral de L-ornidazol en ratones (método Bliss)

Dosis (mg/kg)	Dosis de registro	Número de animales	Número de animales muertos	Índice de mortalidad (%)	Unidades de probabilidad (Y)	LD50 y CI (mg/kg)
1600	3.204	10	10	100	6.96	
1280	3.107	10	8	80	5.86	1069
1024	3.010	10	4	40	4.86	(935.3-1221)
819.2	2.913	10	1	10	3.86	
655.4	2.817	10	0	0	2.87	

Tabla 6. LD50 e intervalo de confianza de 95% (CI) de alimentación forzada oral de ornidazol racémico en ratones (Método Bliss)

Dosis (mg/kg)	Dosis de registro	Número de animales	Número de animales muertos	Índice de mortalidad (%)	Unidades de probabilidad (Y)	LD50 Y CI (mg/kg)
1600	3.107	10	10	100	7.19	769.4
1280	3.010	10	9	90	6.19	(674.2-878.0)
1024	2.913	10	7	70	5.19	
819.2	2.817	10	2	20	4.20	
655.4	2.720	10	0	0	3.20	

10 [0009] De los estudios sobre toxicología aguda, se muestra que en el caso de administración de L-ornidazol en ratones, LD50 era 332mg/kg (95% CI: 312~362mg/kg) para inyección intravenosa, 1378mg/kg (95% CI: 1244~1526mg/kg) para inyección intraperitoneal y 1069mg/kg (95% CI: 935.3~1222mg/kg) para alimentación forzada oral. En el caso de ornidazol racémico, LD50 era 306mg/kg (95% CI: 272~346mg/kg) para inyección intravenosa, 1115mg/kg (95% CI: 1026~1212mg/kg) para inyección intraperitoneal y 769.4mg/kg (95% CI: 674.2~878.0mg/kg) para alimentación forzada oral. De acuerdo a los resultados anteriores, se demostró que L-ornidazol presentaba toxicidad inferior y una seguridad relativamente superior comparado con el ornidazol racémico.

2. Ensayo de toxicidad en perros beagle (no roedores) tras administración intravenosa de L-ornidazol durante dos semanas

20 [0010] Los perros Beagle, 4 perros en cada grupo con mitad hembras y la otra mitad machos, fueron divididos en grupos L-, D-, y ornidazol racémico.

[0011] Se demostró que no eran observados efectos tóxicos significativos en perros Beagle recibiendo 200mg/kg (correspondiente a 8 veces la dosis humana calculada de acuerdo a pesos corporales) de L-ornidazol por medio de infusión intravenosa usando bomba de infusión. Las manifestaciones de esta clase de administración fueron meramente

babeo, vómito, urinación involuntaria y similares, y recuperación en 1-2 horas. La ingesta de comida de los animales en ensayo fue inhibida mientras que el peso corporal de los animales en ensayo fue reducido hasta cierto punto. No fueron hallados cambios patológicos significativos en el examen histológica de órganos.

5 **[0012]** Los perros Beagle que recibieron 200mg/kg de D-ornidazol por medio de infusión intravenosa usando bomba de infusión presentaban toxicidad y efectos secundarios tales como babeo, vómito, miastenia de los miembros, astasia, hiperespalma. Con el incremento de veces de administración, la toxicidad y los efectos secundarios arriba mencionados se volvieron más significativos y el periodo de recuperación era también más largo. La ingesta de comida y el peso corporal de los animales en ensayo fueron reducidos significativamente. De acuerdo al resultado del examen histológico, los órganos de los animales del grupo de D-ornidazol tienen una estructura normal y no fueron observados cambios significativos patológicos. La estructura del cerebelo era clara, pero el número de células Purkinje se redujó de manera significativa comparado con el grupo L- y el de ornidazol racémico, y fue observada una leve degeneración celular.

10 **[0013]** Los perros Beagle que recibieron 200mg/kg de ornidazol racémico por infusión intravenosa usando bomba de infusión bomba presentaban toxicidad y efectos secundarios similares que con D-ornidazol, pero en menor medida. No se observó ninguna reducción en el número de células Purkinje y degeneración celular en el cerebelo en el examen histológico.

15 **[0014]** Los resultados mostraron que, entre los tres ornidazoles, el L-ornidazol presentaba toxicidad y efectos secundarios menores tales como inhibición de ingesta de alimento y peso corporal, y el ornidazol racémico era el siguiente mientras que el D-ornidazol era el más severo y eran de significancia estadística. Además, fue hallada degeneración celular observable en el cerebelo en el grupo de D-ornidazol.

20 **[0015]** De acuerdo con los resultados anteriores, fue demostrado que L-ornidazol presentaba más baja toxicidad en el sistema nervioso central y seguridad relativamente superior al compararse con D- y ornidazol racémico.

(II) Estudios farmacodinámicos de L-ornidazol

1. Estudios farmacodinámicos in vitro de L-ornidazol

25 **[0016]** Cepas experimentales: aisladas de especímenes clínicos, y llevada a cabo la identificación de especies.

30 **[0017]** Preparación de bacilos: 4~5 colonias de bacterias con el mismo modelo seleccionado de placas GAM anaeróbicas fueron inoculadas en caldo GAM broth con bucle inoculante. Las bacterias fueron incubadas a 35°C bajo condición anaeróbica hasta adquirirse una ligera turbidez, y ajustadas por medio de solución salina esterilizada (desoxigenada) de tal modo que adquiere una turbidez equivalente al tubo N° 0.5 de turbidez McFarland, luego diluidas con caldo GAM (a 1:200) para posterior uso.

35 **[0018]** Determinación de MIC (Minimum Inhibitory Concentration, Concentración Mínima Inhibitoria): las medicamentos de ensayo y las medicamentos de control fueron diluidos con caldo GAM a diferentes concentraciones en los tubos de ensayo, seguido de la suma de igual volumen de bacilos diluido (a 1:200), los valores MIC se leyeron 72 horas después de la incubación anaeróbica a 35°C.

40 **[0019]** MBC (minimum bactericidal concentration, concentración bactericida mínima): tras lectura de los resultados de MIC, se recogió 0.1ml de cultivo respectivamente de los tubos, donde no sucedió crecimiento alguno, y el cultivo fue entonces ubicado sobre una placa agar GAM esterilizada, y se permitió proceder la incubación a 35°C bajo condición anaeróbica durante otras 72 horas. Una concentración con menos de 5 colonias sobre una placa fue considerada como MBC.

**[0020]** Ornidazol racémico fue usado como el medicamento de control positivo, porque el medicamento de control y el medicamento de ensayo pertenecen a la misma categoría de medicamento anti bacterias anaeróbicas.

**[0021]** Los resultados son mostrados en la tabla 7.

Tabla 7. Valores MIC (mg/L) de 117 cepas experimentales con el medicamento de ensayo y el medicamento de control

Bacterias	Número de cepas	Medicamento de ensayo (L-ornidazol)			Medicamento de control (ornidazol racémico)		
		MIC50	MIC90	Campo	MIC50	MIC90	Campo
Bacteroides	40	4.0	8.0	20~16.0	4.0	8.0	2.0~16.0
Peptostreptococos	35	4.0	8.0	2.0~32.0	4.0	8.0	2.0~>32.0
Veillonella	23	4.0	8.0	2.0~8.0	4.0	8.0	2.0~16.0

Fusobacterium nucleatum	11	2.0	16.0	1.0~16.0	2.0	32.0	1.0~32.0
Clostridium	6	2.0	2.0	1.0~2.0	2.0	2.0	1.0~2.0
Porphyromonas gingivalis	2			2.0, 2.0			2.0, 2.0

**[0022]** Los estudios farmacodinámicos in vitro mostraron que la actividad contra varias bacterias anaeróbicas de L-ornidazol y ornidazol era sustancialmente la misma.

## 2. Estudios farmacodinámicos in vivo de L-ornidazol

5 **[0023]** Ratones de Kunming blancos, de peso corporal de 20±2g, la mitad machos y la otra mitad hembras. 10 ratones en cada grupo de dosis con la mitad hembras y la otra mitad machos. Modelos de infección abdominal fueron preparados con el animal entero (ratones) y fueron llevados a cabo tratamientos con los medicamentos de ensayo. Se observó y se expresó la eficacia terapéutica en ED50 (dosis efectiva mitad). Fueron administrados medicamentos dos veces por alimentación oral forzada (administrados inmediatamente después de la infección para una y 6 horas tras la infección para la otra). El estado de mortalidad de los animales fue observado consecutivamente durante siete días tras la infección y siendo tratados.

10 **[0024]** A partir de los resultados, se mostró que en el caso contra infección por bacteroides (incluyendo Escherichia coli), el valor ED50 fue de 31.0 mg/kg (95% CI: 43.3~22.2) para L-ornidazol, y de 39.9 mg/kg (95% CI: 51.9~30.7) para ornidazol racémico. En el caso contra peptostreptococcus (incluyendo Escherichia coli), el ED50 fue de 42.0 mg/kg (95% CI 50.9~34.6) para L-ornidazol, y de 49.1mg/kg (95% CI 61.1-39.4) para ornidazol racémico. Fue demostrado que las actividades anti-anaeróbicas in vivo de L-ornidazol eran ligeramente mejores o sustancialmente las mismas que las de ornidazol racémico.

15 **[0025]** Estudios farmacodinámicos mostraron que la actividad antibacteriana de L-ornidazol contra varias bacterias anaeróbicas es ligeramente mejor o sustancialmente la misma que la de ornidazol racémico.

## 20 (III) Estudios farmacocinéticos in vivo de L-ornidazol

**[0026]** La dosis clínica de ornidazol es de 500mg para humanos. Al calcular, en base al área de superficie corporal, la dosis farmacocinética experimental en perros Beagle era de 13 mg/kg in vivo.

25 **[0027]** Seis perros Beagle adultos (la mitad machos y la otra mitad hembras, peso corporal de 9~11.5kg) fueron divididos aleatoriamente en tres grupos. De acuerdo a diseño cruzado, fueron administradas inyecciones intravenosas de L-, D-, y ornidazol racémico por turnos a cada perro cada dos semanas (con un periodo de una semana de lavado en medio). 2 ml de sangre fueron recogidos de la vena localizada en la extremidad delantera de los perros antes de la administración del medicamento y 0.083, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 16.0, 24.0 horas después de la administración de a medicamento, que fue entonces colocado en el tubo heparinizado, seguido de centrifugación para obtener el plasma. La concentración de plasma del medicamento fue determinada por HPLC.

30 **[0028]** Los parámetros farmacocinéticos fueron estimados usando modelos no-compartimentales. Los parámetros farmacocinéticos correspondientes fueron obtenidos por BAPP2.0 usando los datos de la concentración de plasma de la sangre con el tiempo obtenido arriba.

35 **[0029]** Los resultados mostraron que tras la administración de dosis individual intravenosa de L-, D-, y ornidazol racémico a perros beagle, su t<sub>1/2</sub>(semivida) eran 6.97 ± 1.09 horas, 6.06 ± 2.29 horas y 5.55 ± 3.12 horas respectivamente; AUC<sub>0-t</sub> (área bajo curva) eran 90.94 ± 8.33 µg.hora/ml, 66.57 ± 10.51 µg.hora/ml y 76.72 ± 10.75 µg.hora/ml respectivamente; MRT (mean retention time, tiempo medio de retención de medicamentos) eran 10.06±1.57 horas, 8.74±3.30 horas y 8.01 ± 3.42 horas respectivamente; Cl (aclaramiento) eran 1.22± 0.13 L/hora, 1.59± 0.28 L/hora y 1.43 ±0.27 L/hora respectivamente; V<sub>β</sub> (volumen de eliminación de distribución) eran 12.23 ± 1.84L, 13.59 ± 4.99L y 11.17 ± 3.96L respectivamente. Fue demostrado a partir de los resultados anteriores que el aclaramiento in vivo de D-ornidazol era ligeramente más rápido que el L-ornidazol, y como resultado, la concentración de L-ornidazol era más elevada que la de D-ornidazol en la fase de eliminación, lo cual interpreta la diferencia significativa en AUC entre el L- y D-ornidazol. No existía diferencia significativa en otros parámetros farmacocinéticos entre L- y D-ornidazol usando t-test, lo cual implicaba que tenían actividades farmacocinéticas similares in vivo. Desde el punto de vista farmacocinético, L-ornidazol fue superior al D-ornidazol en términos de su comportamiento farmacocinético. Tras la administración por inyección intravenosa, la transformación in vivo de enantiómeros entre L- y D-ornidazol no ocurrió. No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas in vivo entre L- y D-ornidazol tampoco. Además, la concentración de plasma in vivo del medicamento y los parámetros farmacocinéticos de L- y D- ornidazol determinados por cromatografía quiral era sustancialmente la misma que la determinada usando cromatografía no-quiral. La velocidad de eliminación de L-ornidazol era más lenta que la de D-ornidazol determinada por cualquier método.

## (IV) Farmacología General

**[0030]** Se estudiaron efectos de L-, D- y ornidazol racémico en el sistema mental nervioso en ratones.

## (1) Efectos de L-ornidazol sobre actividades espontáneas en ratones

5 **[0031]** Ratones que pesaban 18-22g, la mitad machos y la otra mitad hembras, fueron divididos en 9 grupos de administración y 10 ratones en cada grupo, donde dosis de 40, 80 y 160 mg/kg de L-, D- y ornidazol racémico les fueron administradas por inyección intravenosa 8 horas tras ayunar. Fue administrada clorpromacina en dosis de 3 mm/kg en el grupo de control positivo, y el mismo volumen de inyección de propilenglicol conteniendo 0.9% de cloruro sódico fue administrada en el grupo de vehículo de control. Fue registrada actividad espontánea 0.5, 1, 2, 3 y 4 horas tras la administración del medicamento. El volumen de inyección fue de 0.2 ml/10g y la velocidad de administración era de 0.2 ml/10seg.

10 **[0032]** Los resultados mostraron que en una dosis de 160mg/kg, comparado con el grupo de vehículo de control, la actividad espontánea fue reducida significativamente en 0.5, 1 y 2 horas tras la administración de L-ornidazol, y la condición se hizo gradualmente normal después de 3 horas. La actividad espontánea se redujo significativamente en 0.5, 1, 2, 3 y 4 horas tras la administración de D-ornidazol comparado con el grupo de vehículo de control, y la condición no fue recuperada en 4 horas. La actividad espontánea se redujo significativamente en 0.5, 1, 2 y 3 horas tras la administración de ornidazol racémico comparado con el grupo de vehículo de control, y el estado se vuelve gradualmente normal tras 4 horas. A una dosis de 160 mg/kg, L- y Dornidazol tenían diferencia significativa en actividad espontánea a las 0.5, 1, 2, 3 y 4 horas tras la administración del medicamento. L- y ornidazol racémico tenían diferencia significativa en la actividad espontánea a las 1, 2 y 3 horas tras la administración del medicamento. Los resultados mostraron que a una dosis de 160 mg/kg, L-ornidazol presentaba menos efecto inhibitorio sobre la actividad espontánea en los ratones que D- u ornidazol racémico.

15 **[0033]** A una dosis de 80 mg/kg, comparado con el grupo de vehículo de control, la actividad espontánea se redujo significativamente a 0.5 y 1 horas tras la administración de L-ornidazol y la condición se vuelve gradualmente normal tras 2 horas. La actividad fue reducida significativamente a 0.5, 1, 2, 3 y 4 horas tras la administración de D-ornidazol comparado con el grupo de vehículo de control, y la condición no fue recuperada en 4 horas. La actividad espontánea fue reducida significativamente a 0.5, 1 y 2 horas tras la administración de ornidazol racémico comparado con el grupo de vehículo de control, y la condición se vuelve gradualmente normal después de 3 horas. Con una dosis de 80 mg/kg, L- y D-ornidazol tenían diferencia significativa en la actividad espontánea a las 0.5, 1, 2, 3 y 4 horas tras la administración del medicamento. L- y ornidazol racémico no tenían diferencia significativa en la actividad espontánea. Los resultados mostraron que a una dosis de 80 mg/kg, L-ornidazol presentaba menos efecto inhibitorio sobre la actividad espontánea en ratones que D-ornidazol.

20 **[0034]** A una dosis de 40 mg/kg, comparado con el grupo de vehículo de control, no fue observada reducción significativa en la actividad espontánea tras la administración de L-ornidazol. La actividad espontánea fue reducida significativamente en 0.5, 1 y 2 horas tras la administración de D-ornidazol comparado con el grupo de vehículo de control, y la condición se vuelve gradualmente normal tras las 3 horas. La actividad espontánea fue reducida significativamente 1 hora después de la administración de ornidazol racémico comparado con el grupo de vehículo de control, y la condición se vuelve gradualmente normal tras las 2 horas. A una dosis de 40 mg/kg, L- y D-ornidazol tenían diferencia significativa en la actividad espontánea en 0.5, 1 y 2 horas tras la administración del medicamento. L- y ornidazol racémico no tenían diferencia significativa en actividad espontánea. Los resultados mostraron que una dosis de 40 mg/kg, L-ornidazol presentaba menos efecto inhibitorio sobre las actividades espontáneas en ratones que D-ornidazol.

## (2) Efecto hipnótico de la inyección intravenosa de L-ornidazol en ratones

25 **[0035]** Ratones blancos, la mitad machos y la otra mitad hembras, en ayunas durante ocho horas. Fue observada la desaparición de reflejo de enderezamiento en ratones. El número de animales que perdieron su reflejo de enderezamiento fue registrado en los 30 minutos tras la administración del medicamento. El volumen de inyección era de 0.2 ml/10g; la velocidad de administración era 0.2 ml/10seg.

**[0036]** No fue observada pérdida en el reflejo de enderezamiento en ratones que recibieron dosis individuales de 40 or 80 mg/kg of L-, D- y ornidazol racémico. Fueron meramente manifestados en reducción en actividades y sedación.

30 **[0037]** No fue observada perdida en el reflejo de enderezamiento en ratones que recibieron dosis individuales de 160 mg/kg de L-ornidazol. Sin embargo, fue observado que 10 y 6 ratones padecían pérdida del reflejo de enderezamiento en el grupo de D-ornidazol y el grupo de ornidazol racémico respectivamente, lo que mostró una diferencia significativa con L-ornidazol.

## (3) Efecto de inyección intravenosa de L-ornidazol sobre el efecto hipnótico inducido por tiopental sódica en ratones

35 **[0038]** Ratones blancos, la mitad machos y la otra mitad hembras, fueron divididos en 6 grupos de administración y 10

- 5 ratones en cada grupo, donde dosis de 40 y 80 mg/kg de L-, D- y ornidazol racémico les fueron administradas 8 horas tras ayunar. El mismo volumen de 0.9% de inyección de cloruro de sodio conteniendo propilenglicol fue administrado en el grupo de vehículo de control. 30 minutos tras la administración del medicamento, 40 mg/kg de tiopental sódico fue administrado a ratones por inyección intraperitoneal. El tiempo para la pérdida de reflejo de enderezamiento y el tiempo de recuperación fueron registrados. El volumen de inyección era de 0.2 ml/10g, la velocidad de administración era de 0.2 ml/10seg.
- 10 **[0039]** Los resultados mostraron que a una dosis de 40mg/kg, comparada con el grupo de vehículo de control, no había reducción significativa en la latencia de sueño provocada por tiopental sódico fue significativamente reducida por D-ornidazol. El efecto de reducción entre L- y D-ornidazol era significativamente diferente en la latencia de sueño provocada por tiopental sódico. Comparado con el grupo de vehículo de control, L-ornidazol no extendía significativamente la duración del sueño provocado por tiopental sódico, mientras la duración de sueño era significativamente extendida tras la administración de D- o ornidazol racémico. La duración de sueño observada en el grupo D-ornidazol y el grupo de ornidazol racémico era significativamente más larga que la observada en el grupo de L-ornidazol.
- 15 **[0040]** A una dosis de 80mg/kg, comparado con el grupo de vehículo de control, no existió reducción significativa en la latencia de sueño provocada por tiopental sódico tras la inyección intravenosa de L-ornidazol. La latencia de sueño provocada por tiopental sódico fue significativamente reducida por D- y de ornidazol racémico. El efecto de reducción entre L- y Dornidazol fue significativamente diferente en la latencia de sueño provocada por tiopental sódico. Comparado con el grupo de vehículo de control, la duración de sueño provocada por tiopental sódico fue extendida significativamente tras la administración de L-, D- y ornidazol racémico. La duración de sueño observado en el grupo D-ornidazol fue significativamente más larga que la observada en el grupo L-ornidazol y ornidazol racémico.
- 20 **[0041]** Estos resultados sugirieron que el efecto impulsador de L-ornidazol sobre el sueño provocado por tiopental sódico fue relativamente más débil comparado con D-ornidazol y ornidazol racémico.
- (4) El efecto de inyección intravenosa de L-ornidazol sobre la coordinación de equilibrio en ratones.
- 25 **[0042]** Los experimentos fueron llevados a cabo en 9 grupos de administración, L-, D- y ornidazol racémico fueron administrado en dosis de 40, 80 y 160 mg/kg. El grupo de vehículo de control recibió clorpromazina en una dosis de 3 mg/kg. Al grupo de vehículo de control le fue administrado el mismo volumen de 0.9% de inyección de cloruro de sodio conteniendo propilenglicol . El volumen de la inyección fue de 0.2 ml/10g, la velocidad de administración fue de 0.2 ml/10seg.
- 30 **[0043]** Los resultados mostraron que no se veía un efecto significativo, comparado con el grupo de vehículo de control, en el mismo punto temporal, en la coordinación y equilibrio en los ratones tras la inyección intravenosa de L-, D- y ornidazol racémico en dosis de 40 y 80 mg/kg. No había ningún efecto significativo en la coordinación y equilibrio en los ratones tras la inyección intravenosa de 160 mg/kg de L-ornidazol, pero había un efecto significativo en la coordinación y equilibrio en ratones tras la inyección intravenosa de 160 mg/kg de D- y ornidazol racémico, respectivamente. El número de animales cayéndose era significativamente creciente en estos dos grupos.
- 35 **[0044]** El resultado sugería que L-ornidazol presentaba menos efecto inhibitorio sobre el sistema nervioso central comparado con D- o ornidazol racémico.
- 40 **[0045]** Fue demostrado, a partir de los resultados obtenidos en las áreas de toxicología, farmacodinámica y farmacología general, que L-ornidazol presentaba una menor toxicidad y menos efectos inhibitorios nerviosos centrales comparado con D- y ornidazol racémico, y que L-ornidazol era más seguro. Además, la eficacia terapéutica contra la infección de bacterias anaeróbicas de L-ornidazol era ligeramente mejor o sustancialmente la misma que la de ornidazol racémico.
- 45 **[0046]** Los resultados mostraron que L-ornidazol mostraba menor toxicidad y menos efectos inhibitorios nerviosos centrales que D- o racémico ornidazol. Las características farmacocinéticas de L-ornidazol eran superiores a las de D- y ornidazol racémico, y la farmacodinámica de L-ornidazol era ligeramente mejor o sustancialmente la misma que las del ornidazol racémico. Por estas razones, sería más práctico formular L-ornidazol como medicamentos contra la infección por bacterias anaeróbicas para usos clínicos.
- 50 **[0047]** La presente invención también proporciona preparaciones farmacéuticas que contienen L-ornidazol como el ingrediente activo o componente principal. La preparación farmacéutica incluye preparación oral, tal como comprimidos, cápsulas y granulos; y preparaciones intravenosas, tales como infusión en volumen pequeño e infusión en volumen grande.
- 55 **[0048]** Las preparaciones orales de la presente invención pueden ser conseguidas por las preparaciones que tienen las siguientes características, es decir, tales preparaciones orales contienen L-ornidazol como el ingrediente activo o el componente principal, y aditivos como los adyuvantes. Los aditivos son al menos uno seleccionado de agente desintegrante, ligante, lubricante y relleno. La dosificación de las preparaciones orales de acuerdo a la presente invención es preferentemente 10~40 mg/kg/día, y más preferentemente 20-30 mg/kg/día.

5 **[0049]** Los aditivos de las preparaciones de acuerdo a la presente invención pueden incluir agentes desintegrantes, ligantes, lubricantes, rellenos y mezclas de los mismos. Rellenos preferidos son almidón pregelatinizado, almidón, dextrina, sacarosa, lactosa, glucosa, manitol, celulosa microcristalina, sulfato cálcico, carbonato cálcico, óxido de magnesio ligero y mezclas de los mismos. Lubricantes preferidos son ácido esteárico, estearato cálcico, estearato de magnesio, polvo de talco, aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol, laurilsulfato sódico, laurilsulfato magnésico y mezclas de los mismos. Agentes desintegrantes preferidos son croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, glicolato de almidón sódico, almidón hidroxipropilo, celulosa hidroxipropilo bajo-sustituido, polisorbato 80, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. Aglomerantes preferidos son celulosa hidroxipropilo, povidona, gel de almidón, dextrina, sacarosa, sirope, 10%~20% de solución de gelatina, 10%~25% de solución de acacia, celulosa y sus derivados y las mezclas de los mismos.

10 **[0050]** El L-ornidazol actuando como ingrediente activo en preparación oral es preferentemente del 20~100%, más preferentemente del 50~90%, aún más preferentemente del 60~80%, y lo más preferentemente del 70~75%.

15 **[0051]** Los aditivos en la preparación oral son preferentemente del 0~80% p/p, más preferentemente del 50~90%, aún más preferentemente 60~80%, y lo más preferentemente 70~75%. Los agentes desintegrantes en las preparaciones orales son preferentemente del 0.5~5%, más preferentemente 0.8~2%, y más preferentemente del 1.0~1.5%. Los lubricantes en preparaciones orales son preferentemente del 0.3~1.0%, y más preferentemente del 0.5~0.9%. La cantidad de los rellenos depende de la especificación de la preparación. Y la cantidad del ligante depende de la fluidez y la desintegración de los granúlos en la fabricación real.

20 **[0052]** Procedimientos detallados para la preparación son como sigue:

25 Los ingredientes activos y adyuvantes fueron mezclados a fondo, seguido de la adición de ligantes para preparar la masa húmeda, la cual era entonces sometida a granulación, secado, dimensionado, y embalado directamente para obtener la preparación granular. De manera alternativa, a las mezclas de arriba fueron añadidos los lubricantes con mezcla intensa, y seguido por compresión o llenado de cápsula; o incluso directamente sometiendo a compresión o relleno de la cápsula con las materias primas; las pastillas pueden ser recubiertas o no. La adición del agente desintegrante puede ser externa, interna o interna-externa.

30 Las preparaciones intravenosas de la presente invención pueden ser logradas por la preparación que tiene las siguientes características, es decir, tal preparación contiene L-ornidazol como el ingrediente activo o como el componente principal. Diferentes formas de preparaciones intravenosas pueden ser obtenidas con la adición de diferentes adyuvantes. En el caso que un regulador de presión osmótica fuera añadido como adyuvante, la preparación de infusión puede ser preparada. Reguladores de presión osmótica preferidos son cloruro de sodio, glucosa, gluconato potásico, gluconato sódico, gluconato cálcico, gluconato ferroso, gluconato magnésico, almidón carboxietilo, dextrana de bajo peso molecular, glicerina, bicarbonato de sodio, fosfato hidrógeno de potasio, sulfato de magnesio, cloruro cálcico, cloruro potásico, lactato sódico, xilitol, ácido sorbico, maltosa, fructosa y las mezclas de los mismos, en las cuales cloruro sódico, glucosa y las mezclas de los mismos eran más preferidas. En el caso en el que se use disolvente orgánico como adyuvante, pueden ser preparadas preparaciones de inyección. Los disolventes orgánicos preferidos son propilenglicol, etanol o polietilenglicol, en los cuales propilenglicol era más preferido. La dosificación intravenosa preferida era de 5-40 mg/kg/día, y 10~20 mg/kg/día es más preferida.

35 **[0053]** El procedimiento detallado de preparación es como sigue:

40 a. La cantidad prescrita de L-ornidazol y los adyuvantes fueron pesados, se añadió agua de inyección, y se revolviaron hasta ser disueltos.

45 b. El pH fue ajustado usando el ácido proporcionado para la infusión intravenosa, el agua de inyección fue añadida hasta el volumen requerido. Se añadió a la solución el carbono activado (para uso como inyección), bien revuelto y dejado en reposo durante 15 minutos, seguido de descarburación con una barra de titanio (5 µm). Para más filtración, la solución fue pasada a través de películas con filtro de microesferas de cartucho filtrante (preferentemente 0.45 µm y 0.22 µm).

c. Relleno y sellado/cierre sealing.

d. Esterilización.

50 **[0054]** La cantidad del regulador de presión osmótica de la presente invención puede ser obtenida por medio de cálculo basado en el principio isotónico. Y la cantidad del disolvente orgánico no es menos que 2% ml/mg (comparado con la cantidad de L-ornidazol).

**[0055]** El proceso de preparación de la invención es practicable, y los productos presentan calidad fiable y excelente estabilidad.

#### REALIZACIONES REFERIDAS DE LA INVENCION

**[0056]** Los siguientes ejemplos son aportados con el propósito de ilustrar la presente invención.

EJEMPLO 1

Fórmula:

[0057] Tabla

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
L-ornidazol	250
Almidón pregelatinizado	80
Glicolato de almidón sódico	4
Estereato de magnesio	3

5

[0058] 1000 comprimidos fueron preparados a modo de ejemplo. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes fueron tamizados con un tamiz de 100 mallas. La cantidad prescrita de L-ornidazol y almidón pregelatinizado fueron pesados y bien mezclados, seguido de la adición de 8% de gel de almidón para preparar la masa húmeda, la cual fue luego sometida a granulado, secado y calibrado. A los gránulos secos se les añadió la cantidad prescrita de glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio. Posteriormente, los gránulos fueron comprimidos y recubiertos con 8% de opadry en 95% de solución de etanol.

10

EJEMPLO 2

Fórmula:

[0059] Tabla

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
L-ornidazol	250
Almidón	80
Glicolato de almidón sódico	4
Estereato de magnesio	3

15

[0060] 1000 comprimidos fueron preparados a modo de ejemplo. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes fueron tamizados con un tamiz de 100 mallas. La cantidad prescrita de L-ornidazol y almidón pregelatinizado fueron pesados y bien mezclados, seguido de la adición de 6% de solución de povidone acuoso para preparar la masa húmeda, la cual fue sometida a granulado, secado y calibrado. A los gránulos secos se les añadió la cantidad prescrita de polvo de talco y glicolato de almidón sódico, mezclado rigurosamente y comprimido para obtener los comprimidos.

20

EJEMPLO 4

Fórmula:

[0061] Tabla

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

25

[0062] 1000 cápsulas fueron preparadas a modo de ejemplo. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes fueron tamizados con un tamiz de 100 mallas. La cantidad prescrita de L-ornidazol y almidón pregelatinizado fueron pesados y bien mezclados, seguido de la adición de 6% de gel de almidón para preparar la masa húmeda, la cual fue

luego sometida a granulado, secado y calibrado. A los gránulos secos se les añadió la cantidad prescrita de estearato de magnesio, se mezcló intensamente y se rellenaron las cápsulas.

## EJEMPLO 5

Fórmula:

## 5 [0063] Tabla

Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
L-ornidazol	250
Micras Silica Gel	30
Almidón pregelatinizado	50

10

[0064] 1000 cápsulas fueron preparadas a modo de ejemplo. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes fueron tamizados con un tamiz de 100 mallas. La cantidad prescrita de L-ornidazol y almidón pregelatinizado fueron pesadas y bien mezcladas, seguido de la adición de 8% de solución de povidone acuoso para preparar la masa húmeda, la cual fue sometida a granulado, secado y calibrado. A los gránulos secos se les añadió la cantidad prescrita de silica gel micronizada, mezclado rigurosamente y se rellenaron las cápsulas.

## EJEMPLO 6

Fórmula:

## [0065] Tabla

Ingredientes	Cantidad (mg/bolsa)
L-ornidazol	250
Manitol	250
Sacarosa	200
Glicolato de almidón sódico	20

15

[0066] 1000 bolsas fueron preparadas a modo de ejemplo. Específicamente, el ingrediente activo y los adyuvantes fueron tamizados con un tamiz de 100 mallas. Las cantidades prescritas de L-ornidazol, manitol, sacarosa y glicolato de almidón sódico fueron pesadas y mezcladas a fondo, seguido de la suma de 8% de gel de almidón para preparar la masa húmeda, la cual fue sometida a granulado, secado, calibrado y empaquetado.

## 20 EJEMPLO 7

Fórmula:

## [0067] Tabla

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	5 mg/ml
Cloruro sódico	8.30 mg/ml
Agua de Inyección (añadido hasta)	100 ml

25

[0068] 100 botellas de L-ornidazol e inyección de cloruro sódico fueron preparadas a modo de ejemplo. En concreto, la cantidad prescrita de L-ornidazol y cloruro sódico se pesó, seguido de la adición de 8L de agua de inyección de 40°C, se revolvió y disolvió. El pH de la solución fue ajustado a 4.0 por 0.1mol/L de ácido clorhídrico, y la solución se adicionó con inyección de agua de 40°C hasta el volumen total requerido. Posteriormente, a la solución resultante, se añadió 0.1 % de carbón activado. La solución se revolvió y se dejó en reposo durante 15 minutos, seguido por descarburación con

una barra de titanio (5  $\mu\text{m}$ ). Para una mayor filtración, la solución se pasó por películas con filtro de microesferas (0.45  $\mu\text{m}$  y un 0.22  $\mu\text{m}$ ) de un cartucho filtrante. La solución resultante fue rellenada y sellada en una botella de infusión de cristal de 100ml, que fue entonces sometida a esterilización en un caudal fluyendo a 100°C durante 45 minutos.

## EJEMPLO 8

5 Fórmula:

**[0069] Tabla**

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	2.5mg/ml
Cloruro sódico	8.60mg/ml
Agua de Inyección (añadido hasta)	100ml

10 **[0070]** 100 botellas de L-ornidazol e inyección de cloruro sódico fueron preparadas a modo de ejemplo. Concretamente, las cantidades prescritas de L-ornidazol y cloruro sódico fueron pesadas, seguido de la suma de 8L de agua de inyección de 40°C, se revolvió y disolvió. El pH de la solución fue ajustado a 4.5 por 0.1mol/L de ácido cítrico, y a la solución se añadió agua de inyección de 40°C hasta el volumen total requerido. Posteriormente, a la solución resultante se le añadió 0.1 % de carbón activado. La solución se revolvió y se dejó en reposo durante 15 minutos, seguido de descarbonación con una barra de titanio (5  $\mu\text{m}$ ). Para una mayor filtración, la solución fue pasada por películas con filtro de microesferas (0.45  $\mu\text{m}$  y a 0.22  $\mu\text{m}$ ) de un cartucho filtrante. La solución resultante fue rellenada y sellada en una  
15 botella de infusión de cristal de 100 ml, la cual fue luego sometida a esterilización en un caudal fluyendo a 100°C durante 45 minutos.

## EJEMPLO 9

Fórmula:

**[0071] Table**

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	1.25 mg/ml
Cloruro sódico	8.80 mg/ml
Agua de Inyección (añadido hasta)	100 ml

20 **[0072]** 100 botellas de L-ornidazol e inyección de cloruro sódico fueron preparadas a modo de ejemplo. Concretamente, la cantidad prescrita de L-ornidazol y cloruro sódico se pesó, seguido de la adición de 8L de agua de inyección de 40°C, se revolvió y disolvió. El pH de la solución fue ajustado a 3.5 por 0.1 mol/L de ácido láctico, y a la solución se añadió agua de inyección de 40°C hasta el volumen total requerido. Posteriormente, a la solución resultante se le añadió 0.2 % de carbón activado. La solución fue revuelta y dejada en reposo durante 15 minutos, seguido de la descarbonación con una barra de titanio (5  $\mu\text{m}$ ). Para una mayor filtración, la solución fue pasada por películas con filtro de microesferas (0.45  $\mu\text{m}$  y un 0.22  $\mu\text{m}$ ) de un cartucho filtrante. La solución resultante fue rellenada y sellada en una botella de infusión de cristal de 100 ml, la cual fue sometida a esterilización en un caudal fluyendo a 100°C durante 45 minutos.

30 EJEMPLO 10

Fórmula:

**[0073] Tabla**

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	5mg/ml

Glucosa	50mg/ml
Agua de Inyección (añadido hasta)	100ml

5 [0074] 100 botellas de L-ornidazol e inyección de glucosa fueron preparadas a modo de ejemplo. Concretamente, la cantidad prescrita de L-ornidazol y glucosa se pesó, y se disolvió en 8L de inyección de agua de 45°C. El pH de la solución fue ajustado a 3.5 por 0.1 mol/L de ácido clorhídrico, y a la solución se añadió agua de inyección de 45°C hasta el volumen total requerido. Posteriormente, a la solución resultante se le añadió 0.15 % de carbón activado. La solución fue revuelta y dejada en reposo durante 15 minutos, seguido de descarburación con una barra de titanio (5 µm). Para una mayor filtración, la solución fue pasada por películas con filtro de microesferas (0.45 µm y un 0.22 µm) de un cartucho filtrante. La solución resultante fue rellenada y sellada en una botella de infusión de cristal de 100 ml, la cual fue luego sometida a esterilización en un caudal fluyendo a 100°C durante 45 minutos para dar la inyección de L-ornidazol y glucosa.

10

## EJEMPLO 11

Fórmula:

## [0075] Table

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	5mg/ml
Cloruro sódico	4.2mg/ml
Glucosa	25mg/ml
Agua de Inyección (añadido hasta)	100ml

15 [0076] 100 botellas de L-ornidazol e inyección de glucosa fueron preparadas a modo de ejemplo. Concretamente, la cantidad prescrita de L-ornidazol, cloruro sódico y glucosa se pesó, y se disolvió en 8L de inyección de agua de 40°C. El pH de la solución fue ajustado a 4.5 por 0.1 mol/L de ácido tartárico, y a la solución se añadió agua de inyección de 40°C hasta el volumen total requerido. Posteriormente, a la solución resultante se le añadió 0.1 % de carbón activado. La solución fue revuelta y dejada en reposo durante 15 minutos, seguido de descarburación con una barra de titanio (5 µm). Para una mayor filtración, la solución fue pasada por películas con filtro de microesferas (0.45 µm y un 0.22 µm) de un cartucho filtrante. La solución resultante fue rellenada y sellada en una botella de infusión de cristal de 100 ml, la cual fue luego sometida a esterilización en un caudal fluyendo a 100°C durante 45 minutos para dar la inyección de L-ornidazol, cloruro sódico y glucosa.

20

## 25 EJEMPLO 12

Fórmula:

## [0077] Tabla

Ingredientes	Cantidad
L-ornidazol	25 mg/ml
Propilenglicol	0.5 mg/ml
Agua de Inyección (añadido hasta)	100 ml

30 [0078] 100 botellas de L-ornidazol e inyección de glucosa fueron preparadas a modo de ejemplo. Concretamente, la cantidad prescrita de L-ornidazol se pesó, y se disolvió en 8L de agua de inyección de 45°C. El pH de la solución fue ajustado a 4.5 por 0.1 mol/L de ácido clorhídrico, y a la solución se añadió agua de inyección de 45°C hasta el volumen total requerido. Posteriormente, a la solución resultante se le añadió 0.1 % de carbón activado. La solución fue revuelta

## ES 2 384 451 T3

y dejada en reposo durante 15 minutos, seguido de descarburación con una barra de titanio (5  $\mu\text{m}$ ). Para una mayor filtración, la solución fue pasada por películas con filtro de microesferas (0.45  $\mu\text{m}$  y un 0.22  $\mu\text{m}$ ) de un cartucho filtrante. La solución resultante fue rellena y sellada en una ampolla en forma de botella, la cual fue luego sometida a esterilización en un caudal fluyendo a 100°C durante 45 minutos para dar la inyección de L-ornidazol.

**REIVINDICACIONES**

1. El compuesto Levo-ornidazol para uso en tratamiento de una infección de bacterias anaeróbicas.
2. Una preparación farmacéutica para administración oral comprendiendo el compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una infección de bacterias anaeróbicas.
- 5 3. Una preparación farmacéutica para uso de acuerdo a la reivindicación 2 que está en forma de comprimidos o cápsulas.
4. Una preparación farmacéutica para inyección intravenosa comprendiendo el compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de infección de bacterias anaeróbicas.
- 10 5. Una preparación farmacéutica para uso de acuerdo a la reivindicación 4, la cual comprende adicionalmente cloruro sódico, glucosa, cloruro sódico-glucosa, propilenglicol or manitol.
6. Uso de Levo-ornidazol en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana anaeróbica.
7. Uso de acuerdo a la reivindicación 6, en donde el medicamento es para administración oral.
8. Uso de acuerdo a la reivindicación 7, en donde el medicamento está en forma de comprimidos o cápsulas.
- 15 9. Uso de acuerdo a la reivindicación 8, en donde el medicamento es para la administración de desde 10 a 40 mg/kg/día de Levo-ornidazol.
10. Uso de acuerdo a la reivindicación 9, en donde el medicamento es para la administración de desde 20 a 30 mg/kg/día de Levo-ornidazol.
11. Uso de acuerdo a la reivindicación 6, en donde el medicamento es para administración intravenosa.
- 20 12. Uso de acuerdo a la reivindicación 11, en donde el medicamento comprende adicionalmente cloruro sódico, glucosa, cloruro sódico -glucosa, propilenglicol o manitol.
13. Uso de acuerdo a la reivindicación 12, en donde el medicamento es para la administración de desde 5 a 40 mg/kg/día de Levo-ornidazol.
- 25 14. Uso de acuerdo a la reivindicación 13, en donde el medicamento es para la administración de desde 10 a 20 mg/kg/día de Levo-ornidazol.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO renuncia a cualquier responsabilidad en este aspecto.

- 5
- CN 1400312 A [0002] Non-patent literature cited in the description
  - Chinese Journal of Nosocomiology, 2004, vol. 14 (3), 325-327 [0002]
  - Chinese Journal of New Drugs, 2004, vol. 13 (2), 158-160 [0002]
  - The Chinese Medical Journal Writing, 2004, vol. 11 (10), 843-844 [0002]