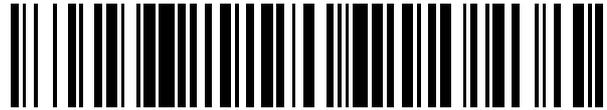


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 596**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008** **E 08744042 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2136812**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar, reducir, mejorar, o prevenir infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos antibacterianos**

30 Prioridad:

21.03.2007 US 896082 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.10.2013

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**TYLE, PRAVEEN;
GUPTA, PRAMOD KUMAR;
NORTON, SUSAN E.;
BRUNNER, LYNNE y
BLONDEAU, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 596 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 y métodos para tratar, reducir, mejorar, o prevenir infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos antibacterianos

5

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para tratar, reducir, mejorar, o prevenir infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos antibacterianos. En particular, la presente invención se refiere a composiciones tales que comprenden ácidos quinoloncarboxílicos o sus derivados. Más concretamente, la presente invención se refiere a composiciones tales que comprenden ácidos fluoroquinoloncarboxílicos o sus derivados.

10

Los patógenos bacterianos siguen representando una grave amenaza para la salud pública como lo indica un resurgimiento mundial de las enfermedades bacterianas. En algunos casos, infecciones comunes, tales como la otitis media y la sinusitis, se han vuelto difíciles de tratar debido a aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos. Dicha resistencia puede ser atribuida a una utilización terapéutica y profiláctica anterior generalizada, y en gran parte eficaz, de los antibióticos, que, por desgracia, también ha seleccionado a lo largo del tiempo cepas resistentes de diversos patógenos bacterianos. De particular preocupación para la salud pública han sido la aparición y proliferación de cepas bacterianas resistentes a múltiples antibióticos en el arsenal actual de agentes antimicrobianos. Tales cepas bacterianas resistentes a multiantibióticos ("MAR") incluyen especies de bacterias Gram-positivas, tales como, cepas de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, y *Enterococcus fecium* resistentes a antibióticos, que, junto con las cepas Gram-negativas resistentes a los 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 del tracto urinario. *S. aureus* es actualmente la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial y de infección cutánea o de heridas. *Streptococcus pneumoniae*, otra bacteria Gram-positiva, causa varias enfermedades graves y potencialmente mortales, incluyendo una meningitis contagiosa, bacteriemia y otitis media. La mortalidad anual de infección por *S. pneumoniae* por sí sola se estima entre 3-5 millones de personas, a nivel mundial. Más recientemente, los recuentos clínicos de infecciones cutáneas y tisulares altamente agresivas por cepas "comedoras de carne" de bacterias *streptococcus* del grupo A, tales como *Streptococcus pyogenes*, han aumentado la preocupación y la necesidad de agentes antibacterianos nuevos o mejorados.

15

20

25

30

Los agentes antibacterianos B-lactámicos, que comprenden cuatro grupos principales: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemos, y funcionan mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y por lo tanto de la división celular, son el tratamiento más común para las infecciones bacterianas. Sin embargo, debido a su uso generalizado, se ha incrementado la resistencia bacteriana a estos fármacos.

35

Como respuesta a la resistencia bacteriana a los fármacos β -lactámicos, se han desarrollado otros agentes antibacterianos que se dirigen a diferentes componentes de las células bacterianas. Por ejemplo, los aminoglucósidos, los macrólidos, las tetraciclinas y los anfenicoles inhiben diferentes aspectos de la síntesis de proteínas bacterianas. Los glicopéptidos antibacterianos (tales como la vancomicina y la cicloserina) inhiben la síntesis de peptidoglicanos, un componente estructural principal de las paredes celulares de las bacterias Gram-positivas. Las quinolonas interfieren en la división celular bacteriana por dirigiendo la transcripción/replicación del ADN a través de la inhibición de sus ADN girasa y/o topoisomerasa IV. Las sulfonamidas y diaminopirimidinas interfieren en la capacidad de las bacterias para sintetizar ácido fólico, inhibiendo de este modo su capacidad para sintetizar los nucleósidos de timina y uridina necesarios. J.N. Samaha-Kfoury et al., Br. Med. J., vol. 327, 1209 (2003).

40

45

A medida que se aplican nuevos fármacos antibacterianos, el proceso de la selección natural continúa trabajando a favor de las cepas de bacterias que han mutado para adquirir una tolerancia de estos nuevos fármacos. En ninguna parte este tema ha suscitado mayor interés que con los neumococos, enterococos y estafilococos bacterianos Gram-positivos. *Staphylococcus aureus* es quizás el patógeno de mayor interés debido a su virulencia intrínseca, la capacidad de causar una gran variedad de infecciones que amenazan la vida, y su capacidad de adaptación a diferentes condiciones ambientales. La mortalidad de la bacteriemia por *S. aureus* sigue siendo aproximadamente de 20-40% a pesar de la disponibilidad de antibióticos eficaces. *S. aureus* es ahora la causa principal general de las infecciones nosocomiales y, a medida que más pacientes son tratados fuera del ámbito hospitalario, es una preocupación creciente en la comunidad. F.D. Lowy, J. Clin. Invest., Vol. 111, Núm. 9, 1265 (2003).

50

55

Por lo tanto, existe una necesidad continua de desarrollar agentes antibacterianos novedosos y composiciones farmacéuticas mejoradas que sean eficaces contra las bacterias que son resistentes a algunos de los fármacos antibacterianos de la técnica anterior comunes. También es muy deseable proporcionar composiciones y métodos novedosos y más eficaces para el tratamiento, la reducción, la mejora o la prevención de infecciones causadas por una bacteria que es resistente a al menos un fármaco antibacteriano de la técnica anterior. Además, también es muy deseable proporcionar composiciones y métodos novedosos y más eficaces para el tratamiento, la reducción, la

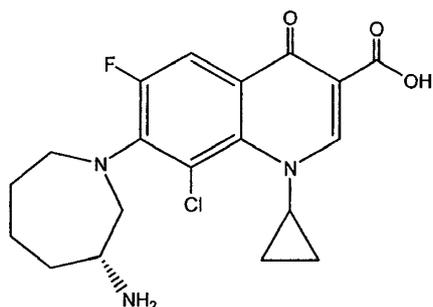
60

mejora o la prevención de infecciones causadas por algunas de las bacterias Gram-positivas que son resistentes a al menos un fármaco antibacteriano.

Compendio de la invención

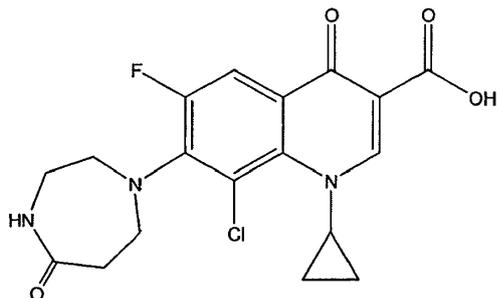
5 En general, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la reducción, la mejora o la prevención de una infección causada por una bacteria que es resistente a al menos un fármaco antibacteriano de la técnica anterior.

10 Más precisamente, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento, la reducción, la mejora, o la prevención de una infección en un sujeto, comprendiendo la composición una fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV o VI, una sal del mismo, o un éster del mismo, en donde la fluoroquinolona, su sal, o su éster están presentes en una cantidad eficaz para tratar, reducir, mejorar o prevenir dicha infección,



(IV)

15



(VI)

20 en donde (a) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV o VI cuando dicha infección está causada por bacterias resistentes a la oxifloxacina o ciprofloxacina, *S. aureus* resistente a la gentamicina, *P. aeruginosa* resistente a la gentamicina, o *H. influenzae* resistente a la ampicilina, o (b) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV cuando dicha infección está causada por *S. aureus* resistente a la vancomicina, o *S. pneumoniae* resistente a la levofloxacina, o (c) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula VI cuando dicha infección está causada por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina G, y en donde la composición es capaz de inhibir el crecimiento o la supervivencia de dicha bacteria.

Otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

30 Descripción detallada

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo inferior" o "grupo alquilo inferior" significa grupo monovalente hidrocarbonado alifático saturado C1-C15 de cadena lineal o ramificada, que puede estar insustituido o sustituido. El grupo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno (F, Cl, Br, o I). Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares. Se puede abreviar como "Alk".

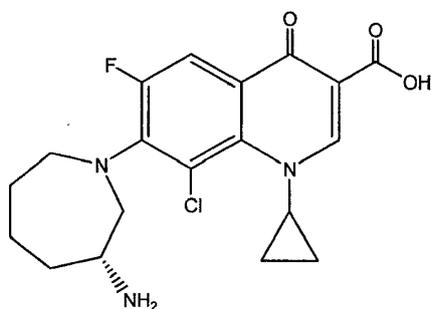
40 Según se utiliza en la presente memoria, el término "alcoxi inferior" o "grupo alcoxi inferior" significa un grupo alcoxi alifático monovalente saturado C1-C15 de cadena lineal o ramificada, que puede estar insustituido o sustituido. El grupo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno (F, Cl, Br, o I). Los 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 3 a 15 miembros saturado alifático estable que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados, preferiblemente un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros. Otras realizaciones ilustrativas de grupos cicloalquilo incluyen anillos bicíclicos de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el anillo de cicloalquilo puede estar anclado a cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), 1-decalinilo, biciclo[2,2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares.

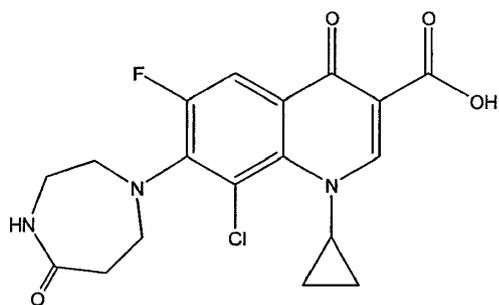
Según se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" o "grupo arilo" significa un radical monovalente o divalente carbocíclico aromático. En algunas realizaciones, el grupo arilo tiene un número de átomos de carbonos de 5 a 24 y tiene un anillo sencillo (p. ej., fenilo o fenileno), anillos condensados múltiples (p. ej., naftilo o antranilo), o anillos puenteados múltiples (p. ej., bifenilo). A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de arilo puede estar anclado a cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de los 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 monovalente o divalente monocíclico o policíclico aromático estable, que puede comprender uno o más anillos fusionados o puenteados. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 24 miembros, preferiblemente 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 anillo o los anillos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde cualquier heteroátomo de azufre se puede oxidar opcionalmente y cualquier heteroátomo de nitrógeno se puede oxidar o cuaternarizar opcionalmente. A no ser que se especifique lo contrario, el anillo de heteroarilo puede estar anclado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de los heteroarilos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrotienopirimidinilo, indazolilo, azaindolilo, diazaindolilo, benzimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, benzisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizínilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cinolinilo, azacinolinilo, ftalazinilo, azaftalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahydro-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, y fenoxazinilo, y similares.

En general, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento, la reducción, la mejora, o la prevención de una infección en un sujeto, comprendiendo la composición una fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV o VI, una de sus sales, o uno de sus ésteres, en donde la fluoroquinolona, su sal, o su éster están presentes en una cantidad eficaz para tratar, reducir, mejorar, o prevenir dicha infección,



(IV)

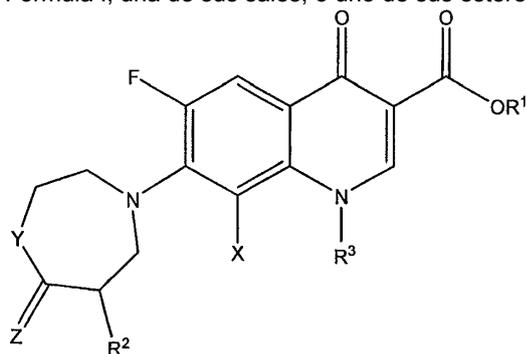


(VI)

5 en donde (a) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la fórmula IV o VI cuando dicha infección está causada por bacterias resistentes a la oxifloxacina o la ciprofloxacina, *S. aureus* resistente a la gentamicina, *P. aeruginosa* resistente a la gentamicina, o *H. influenzae* resistente a la ampicilina, o (b) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la fórmula IV cuando dicha infección está causada por *S. aureus* resistente a la vancomicina, o *S. pneumoniae* resistente a la levofloxacina, o (c) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la fórmula VI cuando dicha infección está causada por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina G, y en donde la composición es capaz de inhibir el crecimiento o la supervivencia de dicha bacteria.

10 En una realización, dicha bacteria es una bacteria Gram-positiva. En otra realización, dicha bacteria es una bacteria Gram-negativa. En otra realización más, dicha bacteria es una bacteria anaerobia. Los siguientes ejemplos de composiciones no son parte de la invención pero reflejan los conocimientos técnicos generales:

15 Por ejemplo, una composición comprende al menos un miembro de una familia de fluoroquinolonas que tienen la Fórmula I, una de sus sales, o uno de sus ésteres,



(I)

20 en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior no sustituidos, grupos alquilo inferior sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos arilo C₅-C₂₄ no sustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ no sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sustituidos, y grupos que pueden ser hidrolizados en los organismos vivos; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos amino no sustituidos, y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo inferior; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior no sustituidos, grupos alquilo inferior sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos alcoxi inferior no sustituidos, grupos alcoxi inferior sustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ no sustituidos, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ no sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sustituidos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ no sustituidos, grupos ariloxi C₅-C₂₄ sustituidos, y grupos que pueden ser hidrolizados en los organismos 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 donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior no sustituidos, grupos alquilo inferior sustituidos, y grupos cicloalquilo; y Z se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y dos átomos de hidrógeno.

35 En otro ejemplo, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₅ (o alternativamente, C₁-C₃) sustituidos y no sustituidos, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ (o alternativamente, C₃-C₅), grupos arilo C₅-C₁₄ (o alternativamente, C₆-C₁₄, o C₅-C₁₀, o C₆-C₁₀) sustituidos y no sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₁₄ (o alternativamente, C₆-C₁₄, o C₅-C₁₀, o C₆-C₁₀) sustituidos y no sustituidos, y grupos que pueden ser hidrolizados en los organismos vivos. En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ (o alternativamente, C₁-C₃) sustituidos y no sustituidos.

40 En otro ejemplo, R² se selecciona del grupo que consiste en grupos amino no sustituidos y grupos amino sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁-C₅ (o alternativamente, C₁-C₃).

5 En otro ejemplo, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₅ (o alternativamente, C₁-C₃) sustituidos y no sustituidos, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ (o alternativamente, C₃-C₅), grupos alcoxi C₁-C₅ (o alternativamente, C₁-C₃) sustituidos y no sustituidos, grupos arilo C₅-C₁₄ (o alternativamente, C₆-C₁₄, o C₅-C₁₀, o C₆-C₁₀) sustituidos y no sustituidos, grupos heteroarilo C₅-C₁₄ (o alternativamente, C₆-C₁₄, o C₅-C₁₀, o C₆-C₁₀) sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxi C₅-C₁₄ (o alternativamente, C₆-C₁₄, o C₅-C₁₀, o C₆-C₁₀) sustituidos y no sustituidos. En una realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ (o alternativamente, C₃-C₅).

10 En otro ejemplo más, X se selecciona del grupo que consiste en Cl, F, y Br. En un ejemplo, X es Cl. En otra realización, X es F.

En un ejemplo adicional, Y es CH₂. En otro aspecto más, Z comprende dos átomos de hidrógeno.

15 En otro ejemplo más, Y es NH, Z es O, y X es Cl.

Una composición de la presente invención puede comprender adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

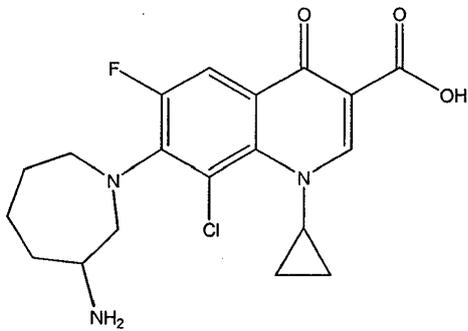
20 Los miembros de la técnica anterior conocidos de la familia de compuestos que tiene la fórmula I se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Fluoroquinolonas de Fórmula I						
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
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 ₂ H 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 ₃ H ₅)	ciclopropilo	Cl	CH ₂	2H
11	H	NH(C ₃ H 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 ₃ H ₅)	O
17	CH ₃	NH ₂	ciclopropilo	Cl	CH ₂	O
18	CH ₃	NH(CH ₃)	ciclopropilo	Cl	CH ₂	O

Fluoroquinolonas de Fórmula I						
Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z
19	CH ₃	N(CH ₃) ₂	ciclopropilo	Cl	CH ₂	O
20	CH ₃	NH(C ₃ H ₅)	ciclopropilo	Cl	CH ₂	O
21	CH ₃	NH(C ₃ H ₅)	ciclopropilo	Cl	CH ₂	O
22	CH ₃	N(CH ₃)(C ₂ H ₅)	ciclopropilo	Cl	CH ₂	O
23	H	NH ₂	ciclopropilo	Cl	NH	O
24	CH ₃	NH(CH ₃)	ciclopropilo	Cl	NH	O

En un ejemplo, el ácido fluoroquinoloncarboxílico incluido en una composición tiene la Fórmula III.

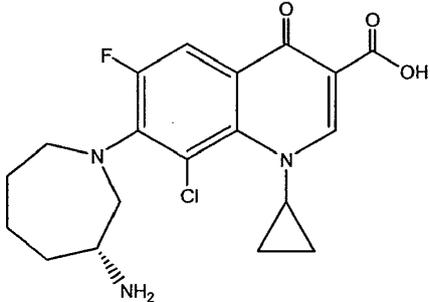


(III)

5

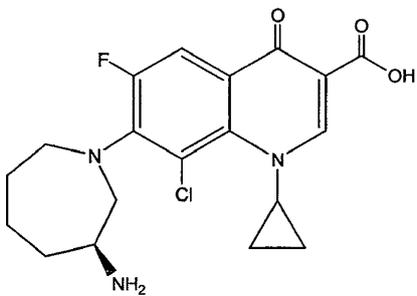
En un ejemplo el ácido fluoroquinoloncarboxílico incluido en una composición tiene la Fórmula V.

El ácido fluoroquinoloncarboxílico incluido en una composición de la presente invención tiene la Fórmula IV, o VI.

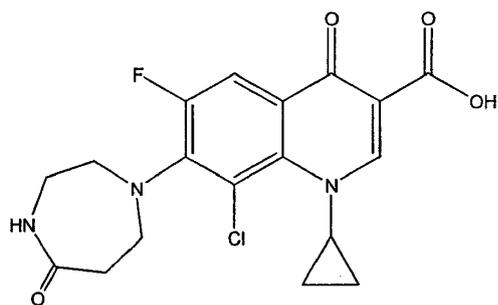


(IV)

10

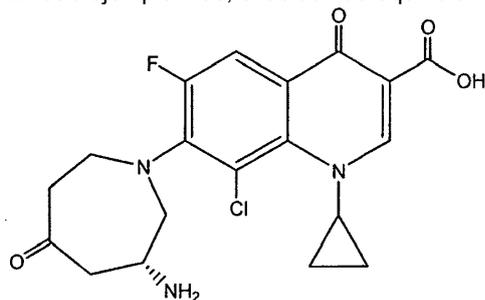


(V)



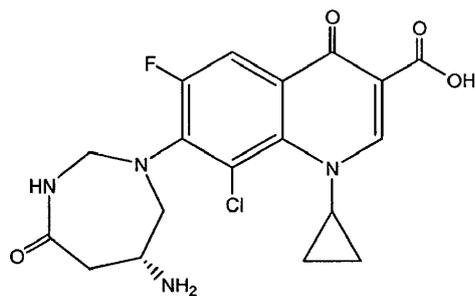
(VI)

En otro ejemplo más, el ácido fluoroquinoloncarboxílico incluido en una composición tiene la Fórmula VII o VIII.



(VII)

5



(VIII)

En otro ejemplo más, una composición comprende un enantiómero de uno de los compuestos que tiene la fórmula I, II, o III.

10

En otro ejemplo más, una composición comprende una mezcla de enantiómeros de uno de los compuestos que tiene la fórmula I, II, o III.

Un compuesto de fluoroquinolona de fórmula IV o VI se puede formular en una composición farmacéutica para la administración tópica, oral o sistémica para el tratamiento, la reducción, la mejora o la prevención de una infección causada por bacterias resistentes a oxifloxacina o ciprofloxacina, *S. aureus* resistente a gentamicina, *P. aeruginosa* resistente a la gentamicina, o *H. influenzae* resistente a la ampicilina, o (b) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV cuando dicha infección está causada por *S. aureus* resistente a la vancomicina, o *S. pneumoniae* resistente a la levofloxacina, o (c) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula VI cuando dicha infección está causada por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina G, y en donde la composición es capaz de inhibir el crecimiento o la supervivencia de dicha bacteria. Dicha composición comprende un compuesto de fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV, o VI, y un portador farmacéuticamente aceptable para la administración, como pueda determinar un experto en la técnica de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, se pueden utilizar varios portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica para formular una solución, suspensión, dispersión, pomada, gel, cápsula, o comprimido. Un compuesto de fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV, o VI, es particularmente adecuado para un tratamiento, reducción, mejora o prevención de infecciones del oído, ojo, o una porción del tracto respiratorio superior, causadas por una bacteria, incluyendo, pero sin estar limitada a, aquellas bacterias descritas anteriormente. En una realización, tal fluoroquinolona se formula en una solución, pomada, suspensión, dispersión, o gel.

30

En una realización, una composición tópica de la presente invención comprende una solución o suspensión acuosa. Típicamente, se utiliza agua purificada o desionizada. El pH de la composición se ajusta mediante la adición de ácidos, bases, o tampones cualesquiera de ajuste del pH fisiológicamente aceptables dentro del intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8,5 (o, alternativamente, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7,5, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5). Los ejemplos de

35

5 los ácidos incluyen ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico, y similares, y los ejemplos de las bases incluyen hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, trometamina, THAM (trishidroximetilamino-metano), y similares. Las sales y los tampones incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y las bases antes mencionados. Los tampones de
10 pH se introducen 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. Los tampones biológicos para diversos valores de pH están disponibles, por ejemplo, de Sigma-Aldrich. Una composición de la presente invención puede tener una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 100.000 centipoises ("cp") o mPa·s (o, alternativamente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50.000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20.000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 20.000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 o de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000, o de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 cp).

15 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.

20 Las pomadas en general se preparan usando o bien (1) una base oleaginosa, es decir, una que consiste en aceites fijados o hidrocarburos, tales como petrolato blanco o aceite mineral, o (2) una base absorbente, es decir, una que consiste en una sustancia anhidra o sustancias que pueden absorber agua, por ejemplo lanolina anhidra. Habitualmente, después de la formación de la base, ya sea oleaginosa o absorbente, se añade el ingrediente activo (compuesto) a una cantidad que proporcione la concentración deseada.

25 Las cremas son emulsiones de aceite/agua. Consisten en una fase de oleosa (fase interna), que comprende típicamente aceites fijados, hidrocarburos, y similares, tales como ceras, petrolato, aceite mineral, y similares, y una fase acuosa (fase continua), que comprende agua y cualquier sustancias soluble en agua, tal como sales añadidas. Las dos fases se estabilizan mediante el uso de un agente emulsionante, por ejemplo, un agente tensioactivo, tal como laurilsulfato sódico, coloides hidrófilos, tales como arcillas coloidales de acacia, Veegum, y similares. Tras la
30 formación de la emulsión, el ingrediente activo (compuesto) se añade habitualmente en una cantidad para lograr la concentración deseada.

35 Los geles comprenden una base seleccionada entre una base oleaginosa, agua, o una base de emulsión-suspensión. A la base se le añade un agente gelificante que forma una matriz en la base, aumentando su viscosidad. Los 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.

40 La cantidad de un compuesto de fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV o VI, una sal del mismo, o un éster del mismo, descrito en la presente memoria que se incorpora a una formulación de la presente invención no es crítica; la concentración debe estar dentro de un intervalo suficiente para permitir la fácil aplicación de la formulación a la zona de tejido afectado en una cantidad que liberará la cantidad deseada de compuesto al sitio de tratamiento deseado y para proporcionar el efecto terapéutico deseado. En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones comprenden una fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV o VI, una sal del mismo, o un éster del mismo a una concentración en un intervalo de 0,0001% a 10% en peso (o, alternativamente, de 0,001% a 5%, o de 0,01% a 5%, o de 0,01% a 2%, o de 0,01% a 1%, o de 0,01% a 0,7%, o de 0,01% a 0,5%, en peso).

45 Por otra parte, una composición tópica de la presente invención puede contener uno o más de los siguientes: conservantes, tensioactivos, coadyuvantes, incluyendo medicamentos adicionales, antioxidantes, ajustadores de tonicidad, modificadores de la viscosidad, y similares.
50

Los conservantes se pueden usar para inhibir la contaminación microbiana del producto cuando se dispensa en recipientes monodosis o multidosis, y pueden incluir: derivados de amonio cuaternario, (cloruro de benzalconio, cloruro de bencilamonio, bromuro de cetilmetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), cloruro de bencetonio, compuestos organomercuriales (Timerosal, acetato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio), p-hidroxi-benzoatos de metilo y propilo, alcohol betafeniletílico, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, fenoxietanol, y mezclas de los mismos. Estos compuestos se utilizan a concentraciones eficaces, típicamente de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 5% (en peso), dependiendo del conservante o conservantes seleccionados. La cantidad del conservante utilizado debe ser suficiente para que la solución sea físicamente estable, es decir, no se forme un precipitado, y eficaz desde
60 el punto de vista antibacteriano.

La solubilidad de los componentes, incluyendo una fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV, o VI, de las presentes composiciones se puede mejorar mediante un agente tensioactivo u otro co-disolvente apropiado en la composición o agentes mejoradores de la solubilidad de tipo ciclodextrinas tales como derivados hidroxipropilo, hidroxietilo,

glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de α -, β -, y γ -ciclodextrina. En una realización, la composición comprende de 0,1% a 20% de hidroxipropil- β -ciclodextrina; alternativamente, de 1% a 15% (o de 2% a 10%) de hidroxipropil- β -ciclodextrina. Los co-disolventes incluyen polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20, 60, y 80), tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (p. ej., Pluronic[®] F68, F84, F127 y P103), ciclodextrina, triglicéridos de ácidos grasos, glicerol, polietilenglicol, otros agentes solubilizantes tales como octoxinol 40 y tiloxapol, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica y mezclas de los mismos. La cantidad de mejorador de la solubilidad utilizado dependerá de la cantidad de fluoroquinolona en la composición, utilizándose más mejorador de la solubilidad para mayores cantidades de fluoroquinolonas. Típicamente, los mejoradores de la solubilidad se emplean a un nivel de 0,01% a 20% (alternativamente, de 0,1% a 5%, o de 0,1% a 2%) en peso dependiendo del ingrediente.

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

Los tensioactivos adecuados incluyen polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, etilenglicol, y propilenglicol. Otros tensioactivos son los polisorbatos (tales como polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno sorbitán), comúnmente conocidos por sus nombres comerciales de Tween[®] 80, Tween[®] 60, Tween[®] 20), poloxámeros (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales de Pluronic[®]; p. ej., Pluronic[®] F127 y Pluronic[®] F108)), o poloxaminas (polímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno anclados a etilendiamina, tales como los comúnmente conocidos por sus nombres comerciales de Tetronic[®]; p. ej., Tetronic[®] 1508 o Tetronic[®] 908, etc.), otros tensioactivos no iónicos tales como Brij[®], Myrj[®], y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosohexanoílico, etc.) con cadenas carbonadas que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tal como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). El tensioactivo ayuda a que una formulación tópica se difunda en la superficie de los pasajes estrechos.

A menudo una infección está seguida de inflamación. Por lo tanto, en otro aspecto, una composición de la presente invención comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio. Los agentes anti-inflamatorios incluyen los glucocorticosteroides bien conocidos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE").

Los ejemplos no limitantes de los glucocorticosteroides son: 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortol, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de haloprednol, hidrocortarnato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona rimexolona, prednival, prednilideno, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónico de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, sales fisiológicamente aceptables de los mismos, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización, los glucocorticoides preferidos para uso ótico incluyen dexametasona, loteprednol, rimexolona, prednisolona, fluorometolona, hidrocortisona, y sus derivados. En otra realización, los glucocorticoides preferidos para uso nasal incluyen mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolida, triamcinolona, budesonida, y sus derivados.

Los ejemplos no limitantes de los AINE son: derivados del ácido aminoarilcarboxílico (por ejemplo, ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados de ácido arilacético (por ejemplo, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetina guacilo, bromfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco sódico, etodolaco, felbinaco, ácido fenclozico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiazínico, mofezolaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepiraco), derivados de ácido arilbutírico (por ejemplo, bumadizona, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (por ejemplo, clidanaco, ketorolaco, tinoridina), derivados del ácido arilpropiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoproleno, piroprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofénico,

ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (por ejemplo, difenamizol, eprizol), pirazonas (por ejemplo, apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados de ácido salicílico (por ejemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido genticóico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, salicilamido de ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazincarboxamidas (por ejemplo, ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ϵ -acetamidocaproico, S-(5'-adenosil)-L-metionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazaco, bencidamina, α -bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guayazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, procuazona, superóxido dismutasa, tenidap, zileuton, sales fisiológicamente aceptables de los mismos, combinaciones de los mismos, y mezclas de los de los mismos. En una realización, el AINE es diclofenaco, furbiprofeno, o ketorolaco.

Otros agentes anti-inflamatorios no-esteroides incluyen los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo II, tales como celecoxib, y etodolaco; antagonistas del PAF (factor activador de plaquetas), tales como apafant, bepafant, minopafant, nupafant y modipafant; inhibidores de la PDE IV (fosfodiesterasa), tales como ariflo, torbafilina, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfilina, y roflumilast; inhibidores de la producción de citoquinas, tales como inhibidores del factor de transcripción NF-kappa B, u otros agentes anti-inflamatorios conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, el agente anti-inflamatorio no esteroideo es celecoxib.

Las concentraciones de los agentes anti-inflamatorios contenidos en las composiciones de la presente invención variarán en función del agente o agentes seleccionados y del tipo de inflamación que se está tratando. Las concentraciones serán suficientes para reducir, tratar, o prevenir la inflamación en los tejidos diana después de la aplicación de una composición de la presente invención a esos tejidos. Tales concentraciones se encuentran típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 3% en peso (o, alternativamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2%, o de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, en peso).

En un aspecto, los patógenos bacterianos que se han aislado de casos de infección en el oído incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, especies de *Proteus*, especies de *Klebsiella*, y especies de *Enterococcus*. Se ha encontrado que algunas de estas especies de los productos aislados son resistentes a diversos fármacos antimicrobianos. Por ejemplo, un estudio publicado de patógenos resistentes a los antimicrobianos en el líquido en el oído medio de niños con otitis media aguda mostró que treinta por ciento de los productos aislados de *S. pneumoniae* fueron parcial o totalmente resistentes, y ocho por ciento totalmente resistentes a la penicilina; el diez por ciento de los productos aislados fueron resistentes a la amoxicilina o amoxicilina-clavulanato. MR Jacobs et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 42, Núm. 3, 589 (1998). El mismo estudio mostró que treinta por ciento de los productos aislados de *H. influenzae* produjeron β -lactamasa, y por lo tanto, se espera que sean resistentes a la penicilina.

Los patógenos bacterianos que se han aislado de casos de infecciones de las vías respiratorias superiores incluyen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, especies de *Peptostreptococcus*, y especies de *Bacteroides*.

En un estudio de vigilancia de tres años (1993-1996) de infecciones invasivas por neumococos en niños, la proporción de productos aislados de *S. pneumoniae* que eran susceptibles a la penicilina o ceftriaxona aumentaron anualmente, y alcanzaron 21% y 9,3%, respectivamente, durante el último año del estudio. S. L. Kaplan et al., *Pediatrics*, Vol. 102, Núm. 3, 538 (1998). Una revisión de los casos de neumonía adquirida en comunidad en la región de Asia-Pacífico también reveló aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina, cefalosporinas y eritromicina. F. J. Martínez, "Infectious Diseases InfoAlert-a Desk-top Reference on Infectious Disease Control", publicado por Biomedis International, Ltd., 2003.

Se sometieron a ensayo compuestos que tienen las Fórmulas IV y VI, y los fármacos antibacterianos de fluoroquinolona de la técnica anterior norfloxacin ("NFLX"), ofloxacin ("OFLX"), y ciprofloxacina ("CPLX") *in vitro* frente a algunas bacterias que son resistentes a OFLX, gentamicina ("GM"), penicilina G ("PCG"), o ampicilina ("APC"). Se dice que una bacteria es resistente a la OFLX, GM, PCG, o APC en esta prueba cuando la CIM₉₀ para el medicamento es igual o mayor que 8, 16, 2, o 4 μ g/ml, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Los compuestos que tienen las Fórmulas IV y VI son generalmente más eficaces que NFLX, OFLX, y CPLX, como se indica mediante los valores de CIM₉₀, en particular, contra *S. aureus* resistente a OFLX. Los valores de CIM₉₀ para esta prueba se determinaron mediante el método de dilución en placa de agar según el Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico ("NCCLS" en sus siglas inglesas).

Tabla 2

Actividades <i>In vitro</i> de los Compuestos que tienen las Fórmulas IV y VI, NFLX, OFLX, y frente a bacterias resistentes a CPLX					
Organismo	Número de productos aislados	Fármaco	CIM ₉₀ (µg/ml)		
			Intervalo	Valor	Media Geométrica
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente a OFLX	10	Compuesto VI	16 - >128	32	32,0
		Compuesto IV	4-32	16	11,3
		NFLX	16-128	128	48,5
		OFLX	8-64	64	21,1
		CPLX	4 - 32	32	10,6
<i>S. aureus</i> resistente a OFLX	10	Compuesto VI	0,25 - 8	4	1,52
		Compuesto IV	0,5 - 8	8	2,14
		NFLX	64 - >128	>128	194
		OFLX	16 - >128	>128	104
		CPLX	32 - >128	>128	147
<i>S. aureus</i> resistente a GM	10	Compuesto VI	≤0,006 - 4	4	0,43
		Compuesto IV	≤0,006 - 8	4	0,65
		NFLX	0,5 - >128	>128	48,5
		OFLX	0,25->128	>128	16,0
		CPLX	0,25->128	>128	26,0
<i>P. aeruginosa</i> resistente a GM	10	Compuesto VI	0,5 - 64	32	6,96
		Compuesto IV	0,5 - 32	32	5,28
		NFLX	0,5 - 128	128	5,66
		OFLX	0,5 - 128	64	6,50
		CPLX	0,13 - 32	32	1,87
<i>S. pneumoniae</i> resistente a PCG	10	Compuesto VI	0,13 - 0,25	0,13	0,14
		Compuesto IV	≤0,06- 0,13	0,13	0,10
		NFLX	2 - 8	8	4,29
		OFLX	1 - 2	2	1,52
		CPLX	0,5 - 2	1	1,00
<i>Haemophilus influenza</i> resistente a APC.	10	Compuesto VI	≤0,06	≤0,06	≤0,06
		Compuesto IV	≤0,06	≤0,06	≤0,06
		NFLX	≤0,06	≤0,06	≤0,06

Actividades <i>In vitro</i> de los Compuestos que tienen las Fórmulas IV y VI, NFLX, OFLX, y frente a bacterias resistentes a CPLX					
Organismo	Número de productos aislados	Fármaco	CIM ₉₀ (µg/ml)		
			Intervalo	Valor	Media Geométrica
		OFLX	≤0,06	≤0,06	≤0,06
		CPLX	≤0,06	≤0,06	≤0,06

5 En un segundo ensayo, se sometieron a ensayo los compuestos que tienen las Fórmulas IV y V, su mezcla racémica, y OFLX se sometieron a ensayo *in vitro* frente a cepas de *S. aureus* que son resistentes a metilicina o penicilina. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la Sociedad Japonesa de Quimioterapia (1993). Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 3. Los compuestos que tienen la Fórmula IV o V, y su mezcla racémica son más eficaces contra estas cepas resistentes que OFLX, según se mostró mediante los menores valores de CIM₉₀.

Tabla 3

Actividad <i>in vitro</i> de los compuestos que tienen las Fórmulas IV, V, su mezcla racémica, y OFLX frente a <i>S. aureus</i> resistente a metilicina o penicilina				
Cepa	CIM ₉₀ (µg/ml)			
	Mezcla racémica de los compuestos IV y V	Compuesto IV	Compuesto V	OFLX
<i>S. aureus</i> (No. 395) ⁽¹⁾	0,025	0,025	0,1	0,39
<i>S. aureus</i> (No. 415) ⁽¹⁾	0,025	0,012	0,05	0,2
<i>S. aureus</i> (No. 419) ⁽¹⁾	0,05	0,025	0,1	0,39
<i>S. aureus</i> (No. 420) ⁽¹⁾	0,025	0,012	0,05	0,2
<i>S. aureus</i> (No. 421) ⁽¹⁾	0,05	0,025	0,1	0,39
<i>S. aureus</i> ATCC 33591) ⁽¹⁾	0,05	0,025	0,1	0,39
<i>S. aureus</i> (ATCC 33592) ⁽¹⁾	0,025	0,012	0,05	0,2
<i>S. aureus</i> (ATCC 33593) ⁽¹⁾	0,025	0,025	0,05	0,2
<i>S. aureus</i> (ATCC 11632) ⁽²⁾	0,025	0,025	0,05	0,2
<i>S. aureus</i> (ATCC 13301) ⁽²⁾	0,025	0,012	0,05	0,2

Nota: (1) resistente a metilicina; (2) resistente a penicilina

10 En un tercer ensayo, el compuesto que tiene la Fórmula IV, gatifloxacina ("GTFX"), y moxifloxacina ("MOFX") se sometieron a ensayo *in vitro* frente a varias cepas de *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* que son resistentes o parcialmente resistentes a uno o más fármacos antibacterianos ampicilina, metilicina, penicilina, vancomicina, ciprofloxacina, y levofloxacina. Los valores de CIM₉₀ se determinaron de acuerdo con el método de microdilución en caldo en the Clinical and Laboratory Standards Institute Approved Standard M7-A7 (2006). Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 4. El compuesto que tiene la Fórmula IV es generalmente más eficaz contra estas cepas resistentes que GTFX o MOFX, según se muestra mediante los menores valores de CIM₉₀.

Tabla 4

Actividades <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula IV, GTFX, y MOFX frente a ciertas bacterias resistentes					
Organismo	Número de productos aislados	Fármaco	CIM ₉₀ (µg/ml)		
			Intervalo	Valor	Media geométrica

ES 2 427 596 T3

Actividades in vitro del compuesto que tiene la Fórmula IV, GTFX, y MOFX frente a ciertas bacterias resistentes					
Organismo	Número de productos aislados	Fármaco	CIM ₉₀ (µg/ml)		
			Intervalo	Valor	Media geométrica
<i>H. influenzae</i> , β-lactamasa positivo	53	Compuesto IV	0,015-0,06	0,03	0,027
		GTFX	0,08 - 0,03	0,03	0,014
		MOFX	0,015-0,06	0,06	0,030
<i>H. influenzae</i> , β-lactamasa positivo, resistente a ampicilina	25	Compuesto IV	0,015-0,25	0,12	0,044
		GTFX	0,008-0,06	0,03	0,022
		MOFX	0,015-0,12	0,12	0,047
<i>S. aureus</i> , resistente a metilina y resistente a ciprofloxacina	24	Compuesto IV	0,5-8	8	1,542
		GTFX	2 - >8	>8	>8
		MOFX	1 - >8	>8	6,924
<i>S. aureus</i> , resistente a metilina y sensible a ciprofloxacina	25	Compuesto IV	0,015 - 1	0,06	0,033
		GTFX	0,03 - 8	0,12	0,099
		MOFX	0,015 - 8	0,12	0,057
<i>S. aureus</i> , inmediatamente resistente a vancomicina	23	Compuesto IV	0,03 - 2	2	0,652
		GTFX	0,12 - >8	8	3,648
		MOFX	0,12 - >8	8	2,689
<i>S. aureus</i> , resistente a vancomicina	3	Compuesto IV	1-4	no aplicable	1,587
		GTFX	4->8	no aplicable	6,350
		MOFX	4->8	no aplicable	6,350
<i>S. epidermidis</i> , resistente a metilina	64	Compuesto IV	0,015 - >8	8	0,397
		GTFX	0,06 - >8	>8	1,428
		MOFX	0,06 - >8	>8	1,125
<i>S. pneumoniae</i> , resistente a levofloxacina	25	Compuesto IV	0,5 - 8	2	1,028
		GTFX	2 - >8	>8	5,426
		MOFX	2 - >8	>8	3,681
<i>S. pneumoniae</i> , inmediatamente resistente a penicilina	26	Compuesto IV	0,06 - 2	0,12	0,120
		GTFX	0,25 - >8	0,5	0,344
		MOFX	0,12 - >8	0,25	0,209

Actividades in vitro del compuesto que tiene la Fórmula IV, GTFX, y MOFX frente a ciertas bacterias resistentes					
Organismo	Número de productos aislados	Fármaco	CIM ₉₀ (µg/ml)		
			Intervalo	Valor	Media geométrica
<i>S. pneumoniae</i> , resistente a penicilina	26	Compuesto IV	0,06 - 0,12	0,12	0,108
		GTFX	0,12 - 0,5	0,5	0,293
		MOFX	0,06 - 0,25	0,25	0,217
<i>E. cloacae</i> , β-lactamasa de amplio espectro positivo	15	Compuesto IV	0,25 - >8	>8	4,595
		GTFX	0,03 - >8	>8	1,579
		MOFX	0,06 - >8	>8	2,749

5 En un cuarto ensayo, la actividad antibacteriana del compuesto que tiene la Fórmula IV se sometió a ensayo frente a algunas cepas bacterianas de *S. aureus* resistentes a metilina y se comparó con la actividad antibacteriana de tres antibióticos asequibles comercialmente: nadifloxacina ("NDFX"), ofloxacina ("OFLX"), y esparfloxacina ("SPFX"). Los resultados se muestran en la Tabla 5 en forma de los valores de CIM₉₀.

Tabla 5

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del Compuesto que tiene la Fórmula IV, NDFX, OFLX, y SPFX frente a productos aislados de <i>S. aureus</i> resistentes a metilina				
Cepa	CIM ₉₀ (µg/ml)			
	Compuesto que tiene la Fórmula IV	NDFX	OFLX	SPFX
<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> (Núm. 395)	0,006	0,024	0,2	0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> (Núm. 415)	0,05	0,1	0,78	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i> (Núm. 419)	0,1	0,39	3,13	1,56
<i>Staphylococcus aureus</i> (Núm. 420)	0,1	0,78	1,56	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i> (Núm. 421)	0,2	0,78	1,56	0,39

10 En un quinto ensayo, la actividad antibacteriana del compuesto que tiene la fórmula IV se sometió a ensayo frente a algunos productos aislados bacterianos clínicos resistentes a antibióticos oftalmológicos y se comparó con la actividad antibacteriana de la norfloxacina ("NRFX"), OFLX, y CPLX. Como se ha descrito anteriormente, la mayoría de estas cepas bacterianas son también relevantes en infecciones del oído y el tracto respiratorio superior. Los resultados se muestran en la Tabla 6 en forma de los valores de CIM₉₀.

15

Tabla 6

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula IV, norfloxacina, ofloxacina, y ciprofloxacina frente a algunos productos aislados bacterianos clínicos resistentes				
Cepa del organismos resistente a antibiótico	CIM ₉₀ (µg/ml)			
	Compuesto que tiene la Fórmula IV	NRFX	OFLX	CPLX
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente a ofloxacina	16	128	64	32
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a ofloxacina	8	> 128	> 128	> 128
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a gentamicina	4	128	128	128

Comparación de la actividad antibacteriana <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula IV, norfloxacina, ofloxacina, y ciprofloxacina frente a algunos productos aislados bacterianos resistentes				
Cepa del organismos resistente a antibiótico	CIM ₉₀ (µg/ml)			
	Compuesto que tiene la Fórmula IV	NRFX	OFLX	CPLX
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente 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 la fórmula IV es más eficaz que NDFX, OFLX, o CPLX frente a algunas cepas bacterianas resistentes a antibióticos que se han encontrado en casos de infección del oído y el tracto respiratorio superior. De este modo, las composiciones de la presente invención pueden proporcionar un medio novedosos para combatir bacterias resistentes a antibióticos. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención son útiles para tratar, reducir, mejorar, o prevenir infecciones del oído, incluyendo otitis externa y otitis media, e infección del tracto respiratorio superior, incluyendo sinusitis, nasofaringitis, y orofaringitis.

En un sexto ensayo, la actividad antibacteriana del compuesto que tiene la fórmula IV se sometió a ensayo frente a ciertos productos aislados clínicos de *S. aureus* y *S. pneumoniae* y se comparó con la actividad antibacteriana de CPLX, GTFX, levofloxacina ("LVFX"), MOFX, y OFLX. Los resultados se muestran en la Tabla 7. El compuesto que tiene la fórmula IV es más eficaz contra estas bacterias que las fluoroquinolonas de la técnica anterior sometidas a ensayo. Algunos de estos productos aislados bacterianos son resistentes a algunas de las fluoroquinolonas de la técnica anterior sometidas a ensayo como se muestra mediante los altos valores de CIM₉₀.

Tabla 7

Actividades <i>in vitro</i> del compuesto que tiene la Fórmula IV y algunas Fluoroquinolonas comerciales frente a productos aislados clínicos de <i>S. aureus</i> y <i>S. pneumoniae</i>				
Organismo	Número de productos aislados	Fármaco	CIM ₉₀ (µg/ml)	
			Intervalo	Valor
<i>S. aureus</i>	49	Compuesto IV	0,015 - 2	0,25
		CPLX	0,25 - >8	>8
		GTFX	0,06 - >8	2
		LVFX	0,12 - >8	4
		MOFX	0,03 - >8	2
		OFLX	0,25 - >8	8
<i>S. pneumoniae</i>	78	Compuesto IV	0,03 - 0,12	0,12
		CPLX	0,5 - 2	1
		GTFX	0,12 - 0,5	0,25
		LVFX	0,5 - 2	1
		MOFX	0,06 - 0,25	0,12
		OFLX	1 - 2	1

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente las composiciones no limitantes de la presente invención, y los métodos para preparar tal composición, para el tratamiento, la reducción, la mejora, o la prevención de infecciones.

Ejemplo 1: Solución Antibacteriana

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula IV	0,2
Hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC")	0,5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Cloruro de benzalconio ("BAK")	0,01
Pluronic® F127	0,1
EDTA	0,1
NaCl	0,25
Tampón fosfato (0.05M, pH = 5.0)	c.s. para 100

Se añade una proporción apropiada (mostrada en la tabla anterior) de Pluronic® F127 a tampón fosfato en una vasija con camisa de acero inoxidable esterilizada equipada con un mecanismo agitador, a una temperatura en el intervalo de 50 a 60°C. La solución tampón resultante se calienta de 61 a 75°C. A una temperatura de aproximadamente 66°C, se añade una cantidad apropiada de BAK a la solución tampón mientras se mezcla durante tres a diez minutos. A una temperatura de 75°C, se añade una cantidad apropiada del compuesto que tiene la fórmula IV al contenido de la vasija a lo largo de un período de tres a cinco minutos mientras se continúa mezclando. A continuación se añaden EDTA y NaCl a la mezcla mientras se continúa mezclando durante cinco minutos más a 75°C. La mezcla resultante se enfría a 25 - 30°C. La composición final se envasa en recipientes adecuados.

Ejemplo 2: Solución Antibacteriana

Se utiliza un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para producir esta disolución.

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

Ejemplo 3: Solución antibacteriana y antiinflamatoria

Se utiliza un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para producir esta solución que tiene la siguiente composición.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula IV	0,2
Dexametasona	0,1
Hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC")	0,5
Alexidina	0,01
Tensioactivo Brij®	0,1
EDTA	0,1

ES 2 427 596 T3

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Tampón de citrato (citrato de sodio 0,02M, pH = 5,0)	c. s. para 100

Ejemplo comparativo 4: Solución antibacteriana y antiinflamatoria

- 5 Se utiliza un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para producir esta solución que tiene la siguiente composición.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto 8 de la Tabla 1	0,3
Colecosib	0,15
Propilenglicol	0,5
Alexidina	0,01
Tiloxapol	0,1
EDTA	0,1
Tampón de citrato (citrato de sodio 0,02 M, pH = 5.0)	c.s. para 100

Ejemplo 5: Suspensión antibacteriana y antiinflamatoria

- 10 Se utiliza un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para producir esta solución que tiene la siguiente composición.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula IV	0,3
Triamcinolona, micronizada USP	0,2
Hidroxietilcelulosa	0,25
BAK	0,01
Tiloxapol	0,05
EDTA	0,01
NaCl	0,3
Na ₂ SO ₄	1,2
Ácido sulfúrico y/o NaOH	c.s. para el ajuste de pH a 5.5
Tampón de citrato (citrato de sodio 0,02 M, pH = 5.0)	c.s. para 100

Ejemplo 6: Emulsión antibacteriana y anti-inflamatoria

- 15 Se utiliza una modificación del procedimiento del Ejemplo 1 para producir esta emulsión que tiene la composición mostrada en la tabla de más abajo.

- 20 Se añade Polisorbato 60 (Tween[®] 60) a agua en una primera vasija con camisa de acero inoxidable esterilizada, equipada con un mecanismo de agitación, a una temperatura de 50°C a 60°C en cantidades que corresponden las proporciones mostradas en la tabla de más abajo. La solución acuosa resultante se calienta a 61°C - 75°C. A una

temperatura de 66°C, se añade alcohol bencílico (un conservante) a la solución acuosa mientras se mezcla de tres a diez minutos. A una temperatura de 75°C, se añaden cantidades apropiadas del compuesto que tiene la Fórmula IV y etabonato de loteprednol al aceite Migliol en una segunda vasija esterilizada, también equipada con un mecanismo de agitación, a lo largo de un período de tres a cinco minutos mientras se continúa agitando. Se añaden monoestearato de sorbitán y alcohol cetilestearílico a la mezcla oleosa. La mezcla oleosa resultante se calienta a una temperatura en el intervalo de 62°C a 75°C. La mezcla oleosa se añade a continuación, con mezclando vigorosamente a la solución acuosa en la primera vasija a una temperatura de 66°C durante un período de tres a cinco minutos. Se añaden sulfato de sodio y ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio a la mezcla para ajustar el pH a 5,5. La composición resultante se enfría a 35°C - 45°C y se homogeneiza mezclando con un emulsionante de alto cizallamiento o se hace circular en un homogeneizador. La composición se enfría adicionalmente a 25°C - 30°C. La composición final se envasa en recipientes adecuados.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula IV	0,5
Etabonato de loteprednol	0,2
Polisorbato 60	1
Monoestearato de Sorbitán (un emulsionante)	1,5
Alcohol cetilestearílico (un estabilizador de la emulsión)	1,5
Alcohol bencílico	0,5
Aceite Migliol	14,5
Na ₂ SO ₄	1,2
Ácido sulfúrico y/o NaOH	c.s. para el ajuste de pH a 5,5
Agua purificada	c.s. para 100

Típicamente, el aceite utilizado en una emulsión es un aceite emoliente no irritante. Los ejemplos ilustrativos pero no limitantes del mismo incluyen un aceite mineral, un aceite vegetal, y un aceite vegetal reformado de composición conocida. Los ejemplos más específicos pero no limitantes del aceite se pueden seleccionar del grupo que consiste de aceite de cacahuete, aceite de semilla de sésamo, aceite de semilla de algodón, y un triglicérido de cadena media (C₆ a C₁₂) (por ejemplo, Aceites Neutros Migliol 810, 812, 818, 829, 840, etc., disponible de Huls America Inc.). Los emulsionantes típicos empleados se pueden seleccionar del grupo que consiste en monoestearato de sorbitán y polisorbato. Preferiblemente, 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 preferiblemente, de 3 a 5% en peso de la composición. La fase hidrófoba de la emulsión puede estar en una cantidad de 15 a 25% en peso de la composición, y preferiblemente, de 18 a 22% en peso de la composición.

25 Ejemplo comparativo 7: Emulsión antibacteriana

Se utiliza un procedimiento similar al del Ejemplo 6 para producir esta emulsión que tiene la siguiente composición.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto 13 de la Tabla 1	0,5
Triamcinolona, micronizada USP	0,2
Polisorbato 60	1
Monoestearato de sorbitán	1,5

ES 2 427 596 T3

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Alcohol cetilestearílico	1,5
Alcohol bencílico	0,5
Aceite Migliol	14,5
Na ₂ SO ₄	1,2
Ácido sulfúrico y/o NaOH	c.s. para el ajuste de pH a 5,5
Agua purificada	c.s. para 100

Ejemplo 8: Pomada antibacteriana

Se utiliza un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para producir esta solución que tiene la siguiente composición.

5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula IV	0,3
Petrolato blanco USP	50
Propilenglicol	5
Glicerina	5
Tween [®] 20	2
Vitamina E	1
BAK	0.1
Aceite mineral	c.s. para 100

Ejemplo 9: Pomada antibacteriana

Se utiliza un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para producir esta solución que tiene la siguiente composición.

10

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula VI	0,3
Dexametasona	0,15
Petrolato blanco USP	50
Propilenglicol	5
Glicerina	5
Tween [®] 20	2
Vitamina E	1
Vitamina D	0,5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
BAK	0,1
Aceite mineral	c.s. para 100

Ejemplo 10: Comprimido antibacteriano

- 5 Los ingredientes que se muestran en la tabla siguiente se mezclan juntos en una mezcladora, tal como una mezcladora de cinta. También se pueden utilizar otros tipos de mezcladoras que son bien conocidas por los expertos en la técnica de la mezcla de polvo. La mezcla se alimenta a través de una prensa de formación de comprimidos en condiciones adecuadas para la producción de comprimidos farmacéuticos.

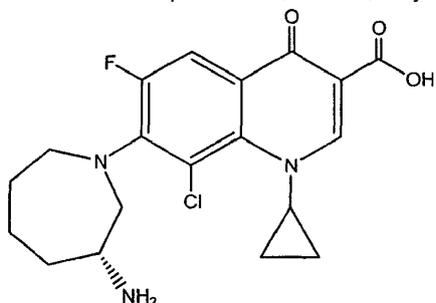
Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Compuesto que tiene la Fórmula IV	0,3
Celulosa microcristalina	20
Estearato de magnesio	2
Manitol	65
Almidón	c.s. para 100

- 10 En un aspecto, dicho compuesto está presente en la composición en el intervalo de 0,0001% a 10% en peso (o, alternativamente, de 0,001% a 5%, o de 0,01% a 5%, o de 0,01% a 2%, o de 0,01% a 1%, o de 0,01% a 0,7%, o de 0,01% a 0,5%, en peso).

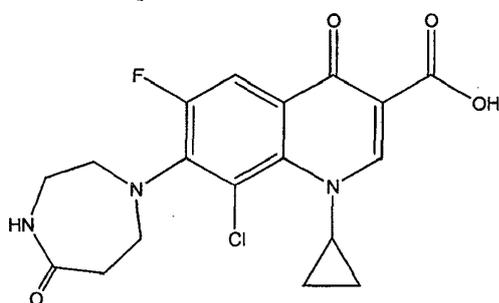
- 15 En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar, reducir, mejorar, o prevenir una infección de un ojo, oído o sistema respiratorio, en donde tal infección es causada por bacterias resistentes a la oxifloxacina o a la ciprofloxacina, *S. aureus* resistente a la gentamicina, *P. aeruginosa* resistente a la gentamicina, o *H. influenzae* resistente a la ampicilina, o (b) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV cuando dicha infección está causada por *S. aureus* resistente a la vancomicina, *S. pneumoniae* resistente a la levofloxacina, o (c) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula VI cuando dicha infección
- 20 está causada por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina G, y en donde la composición es capaz de inhibir el crecimiento o la supervivencia de dicha bacteria. En un aspecto, el método comprende la administración de una o más gotas de una composición de la presente invención al ojo, canal del oído, cavidad nasal, o parte posterior de la garganta de un sujeto que tiene indicación de infección o cuyo riesgo de infección se indica. Una composición de la
- 25 de la presente invención también se puede formular en un aerosol, que se puede administrar en la cavidad ótica o nasal de dicho sujeto.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en el tratamiento, la reducción, la mejora, o la prevención de una infección en un sujeto, comprendiendo la composición una fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV o VI, una sal de la misma, o un éster de la misma, en donde la fluoroquinolona, una sal de la misma, o un éster de la misma está presente en una cantidad eficaz para tratar, reducir, mejorar o prevenir dicha infección,



(IV)



(VI)

- en donde (a) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV o VI cuando dicha infección está causada por bacterias resistentes a la oxifloxacina o la ciprofloxacina, *S. aureus* resistente a la gentamicina, *P. aeruginosa* resistente a la gentamicina, o *H. influenzae* resistente a la ampicilina, o (b) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula IV, cuando dicha infección está causada por *S. aureus* resistente a la vancomicina, o *S. pneumoniae* resistente a la levofloxacina, o (c) dicha composición comprende la fluoroquinolona que tiene la Fórmula VI cuando dicha infección está causada por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina G, y en donde la composición es capaz de inhibir el crecimiento o la supervivencia de dicha bacteria.

2. La composición de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fluoroquinolona, una sal de la misma, o un éster de la misma está presente en una cantidad desde 0,0001 a 10% en peso.
3. La composición de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fluoroquinolona, una sal de la misma, o un éster de la misma está presente en una cantidad de 0,01 a 5% en peso.
4. La composición de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fluoroquinolona, una sal de la misma, o un éster de la misma está presente en una cantidad de 0,01 a 1% en peso.
5. La composición de la reivindicación 2 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio.
6. La composición de la reivindicación 5 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente anti-inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en glucocorticosteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la producción de citoquinas, y mezclas de los mismos.