

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 210**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2012 E 12700487 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2678015**

54 Título: **Uso de nifuratel para tratar infecciones provocadas por especies de Clostridium**

30 Prioridad:

**22.02.2011 EP 11155283**

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

**18.02.2015**

73 Titular/es:

**POLICHEM SA (100.0%)  
50, Val Fleuri  
1526 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**BULGHERONI, ANNA;  
MAILLAND, FEDERICO y  
IOB, GIULIANA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 529 210 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

Uso de nifuratel para tratar infecciones provocadas por especies de *Clostridium*

5 La presente invención se refiere al uso de nifuratel o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para tratar infecciones provocadas por especies de *Clostridium*. La invención se refiere además al uso de nifuratel para tratar infección por *Clostridium difficile* (ICD) y en particular diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD).

Antecedentes de la invención

10 *Clostridium difficile*, un bacilo anaerobio, formador de esporas, Gram-positivo, es una causa principal de diarrea asociada a antibióticos en hospitales e instalaciones de cuidado a largo plazo. La infección por *Clostridium difficile* (ICD) pueden surgir cuando los pacientes reciben antibióticos de amplio espectro (considerándose la clindamicina como la principal responsable) que alteran el equilibrio ecológico de la flora intestinal normal, permitiendo la proliferación de *C. difficile* y la producción de toxinas. Los síntomas de ICD pueden variar desde diarrea leve hasta colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, megacolon tóxico potencialmente mortales y muerte. Estos síntomas están provocados principalmente por los efectos citotóxicos de la toxina A y la toxina B producidas por *C. difficile*. El diagnóstico de DACD se realiza con tanto los síntomas y signos clínicos como tras la detección de toxina A y B en las deposiciones usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (Parkes G.C. *et al.* Lancet Infect Dis 2009, 9:237-44; Cohen S.H. *et al.* Infect control Hosp Epidemiol 2010, 31 (5):431-455).

Se sabe poco sobre la magnitud de la infección por *Clostridium difficile* en Europa. Desde 2003, se han notificado tasas crecientes de infecciones por *C. difficile* en Canadá y EE.UU, produciéndose en esos países una proporción mayor que la notificada previamente de casos recurrentes y graves.

20 La virulencia e incidencia elevadas de tal infección se han explicado parcialmente por el uso indiscriminado de antibióticos pertenecientes a la clase de fluoroquinolonas, que provocó la selección y propagación de cepas resistentes a fluoroquinolonas pertenecientes al ribotipo por PCR 027. El ribotipo 027 se notificó por primera vez en Inglaterra en el 2005, posteriormente se han notificado epidemias de este ribotipo en muchos otros hospitales europeos (Bauer MP *et al.* Lancet 2011, 377:63-73).

25 En la técnica, el tratamiento de ICD está limitado principalmente a vancomicina o metronidazol oral, administrados ambos durante 7-14 días. Ambos tratamientos son altamente eficaces contra *C. difficile* y son equivalentes en cuanto a respuesta global, aunque la terapia con vancomicina se ha asociado con una duración media más corta de los síntomas. Son comunes recurrencias sintomáticas tras el tratamiento con metronidazol o vancomicina. Muchas autoridades sanitarias recomiendan ahora metronidazol como agente de tratamiento de primera línea porque es considerablemente menos caro que la vancomicina, y para reducir la presión selectiva para enterococos resistentes a vancomicina (VRE) (Cohen S.H. *et al.* Infect control Hosp Epidemiol 2010, 31:431-455; Freeman J *et al.* JAC 2005, 56:717-725).

35 La gravedad de las consecuencias relacionadas con las opciones terapéuticas actuales exige un tratamiento adecuado para ICD y DACD. Unas cuantas moléculas están actualmente en desarrollo para el tratamiento de ICD, pero están en una fase muy temprana. (Johnson A. P. Expert Opin Ther Patents 2010, 20:1389-1399). Por tanto, existe todavía una necesidad médica no satisfecha en cuanto a eficacia y prevención de recaídas.

El nifuratel es a un derivado de nitrofurano eficaz en el tratamiento de infecciones vaginales provocadas por protozoos (*Trichomonas vaginalis*) y por bacterias, tales como *Gardnerella vaginalis* (Mendling W. *et al.* Arzneimittel Forsch Drug Res 2002, 52(1):8-13) o *Atopobium vaginae* (documento WO2010/121980).

40 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que nifuratel, además de ser activo sobre patógenos vaginales, también es activo contra diferentes especies de *Clostridium*.

Descripción de la invención

45 El objeto de la presente invención está representado por nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cualquier infección provocada por especies de *Clostridium*, tales como *Clostridium difficile*, *Clostridium butyricum* y *Clostridium beijerinckii*. Más particularmente, está representado por el uso de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para tratar infección por *Clostridium difficile* (ICD) y, en particular, diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD).

50 Preparaciones de nifuratel sólidas, semisólidas o líquidas, o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, grageas o jarabe orales, con un contenido en nifuratel de desde 10 hasta 1000 mg por dosis individual, más preferiblemente desde 50 hasta 800 mg por dosis individual, lo más preferiblemente desde 100 hasta 600 mg por dosis individual, son adecuadas para tratar infecciones por

5 *Clostridium spp.*; tales preparaciones pueden administrarse a pacientes infectados según técnicas convencionales; según una realización preferida, se administran en una base regular, preferiblemente tres veces al día. Pueden prepararse composiciones farmacéuticas según técnicas convencionales, pueden contener excipientes, adyuvantes y/o portadores farmacéuticamente aceptables, y también pueden contener, en combinación, uno o más principios activos con actividad complementaria o, en cualquier caso, útil.

Los agentes activos que pueden usarse en combinación con nifuratel según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, agentes antidiarreicos y probióticos; tales principios activos pueden administrarse junto con nifuratel (es decir, pueden estar contenidos por ejemplo en la misma composición que nifuratel) o pueden administrarse por separado o en proximidad temporal con nifuratel.

10 Los ejemplos de antibióticos incluyen metronidazol, vancomicina, bacitracina, rifaximina, aminoglicósidos tales como neomicina, gentamicina, amikacina, kanamicina y sales de los mismos.

15 Los ejemplos de los agentes antidiarreicos incluyen: subsalicilato de bismuto, silicato de aluminio, caolín, carbón activado, loperamida, atapulgita, zinc. Los ejemplos de probióticos incluyen especies del género *Lactobacillus*, *Bacillus clausii* y *Saccharomyces bouillardii*. Los ejemplos de las composiciones preparadas según la presente invención incluyen: comprimidos, comprimidos recubiertos con película, cápsulas, grageas o jarabe adecuados para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención se describirán ahora más completamente mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe observarse que tales ejemplos se facilitan a modo de ilustración y no de limitación.

20 **EJEMPLO 1**

25 Se realizó un estudio *in vitro* para investigar la susceptibilidad de 3 cepas de *Clostridium difficile* (1 cepa de referencia, ATCC 17858 y 2 aislados clínicos), 1 cepa de referencia de *C. butyricum* (ATCC 17791) y 2 cepas de referencia de *C. beijerinckii* (ATCC 8260 y ATCC 17795) a nifuratel, en comparación con metronidazol y vancomicina. Se determinaron las CMI mediante el método de dilución en caldo en caldo de *Brucella* (CB) complementado con hemina (5 µg/ml), vitamina K1 (1 µg/ml), sangre lacada de caballo (al 5%) y oxidasa (1:25 v/v), según la norma CLSI M11-A7. Se añadieron nifuratel, vancomicina, metronidazol (disueltos previamente en dimetilsulfóxido) al medio. Los intervalos de las concentraciones sometidas a prueba fueron de 0,125-128 µg/ml para todos los compuestos.

30 La actividad *in vitro* de nifuratel contra las cepas de *Clostridium difficile* sometidas a prueba (intervalo de CMI: ≤ 0,125-0,25 µg/ml) fue comparable o mejor que la de metronidazol (intervalo de CMI de 0,06-0,25 µg/ml) y la de vancomicina (intervalo de CMI: 0,25-0,5 µg/ml).

También se observó una actividad bastante buena con *C. butyricum* y *C. beijerinckii*.

Tabla 1: Comparación de las CMI para diferentes cepas de *Clostridium spp.*

Cepa	Nifuratel, µg/ml	Metronidazol, µg/ml	Vancomicina, µg/ml
<i>C. difficile</i> ATCC 17858	0,25	0,25	0,5
<i>C. difficile</i>	0,25	0,06	0,25
<i>C. difficile</i>	≤0,125	0,125	0,25
<i>C. butyricum</i> ATCC 17791	1	1	1
<i>C. beijerinckii</i> ATCC 8260	0,5	0,125	0,5
<i>C. beijerinckii</i> ATCC 17795	4	0,5	0,5

35 **EJEMPLO 2**

Se producen comprimidos orales con la siguiente fórmula cuali-cuantitativa:

## ES 2 529 210 T3

Componentes	Cantidad (mg/comprimido)
1. Nifuratel	200,00
2. Almidón de maíz	65,00
3. Talco	30,00
4. Polietilenglicol 6000	14,00
5. Estearato de magnesio	2,00

5 El procedimiento consiste en la preparación (protegiendo de la luz) de una disolución de aglutinante con agua y polietilenglicol calentando a 45°C bajo agitación continua; luego se granula en una cesta de lecho fluido Gatt combinando nifuratel y almidón hasta que la masa es homogénea, pulverizando antes con la disolución de aglutinante, luego se seca a una temperatura del aire de entrada de 60°C; luego se añade talco y estearato de magnesio. Se realiza la preparación de comprimidos en una máquina preparación de comprimidos rotatoria con un punzón apropiado.

El comprimido obtenido tiene una superficie lisa con un color amarillo.

### EJEMPLO 3

Se prepara un jarabe que tiene la siguiente composición en % p/p:

Componentes	Cantidad (g/100 ml de jarabe)
1. Nifuratel	4,0
2. Polisorbato 80	0,04
3. Sorbitol al 70%	20,0
4. Glicerol	10,0
5. Sacarosa	30,0
6. Ácido cítrico, monohidratado	0,1
7. Parahidroxibenzoato de metilo	0,07
8. Parahidroxibenzoato de propilo	0,03
9. Cloruro de sodio	0,04
10. Carboximetilcelulosa	0,6
11 Dióxido de silicio	2,0
12. Agua desionizada c.s.	100 ml

### 10 Preparación

Se prepara la formulación (protegiendo de la luz) tal como sigue:

1) se prepara un gel con agua desionizada y carboximetilcelulosa (al 3,75% en agua). Se deja que el gel se hinche durante la noche.

2) se prepara aparte una disolución de agua, sacarosa (al 50%) y cloruro de sodio (al 0,5%).

15 3) se prepara una mezcla de nifuratel (al 0,4%) y polisorbato 80 (al 1%) en agua. Se agita la mezcla hasta que se

vuelve homogénea.

- 4) Se añaden agua desionizada, sorbitol y glicerol, la disolución 2) y sacarosa en un recipiente cerrado con un agitador. Se mantiene la mezcla bajo agitación continua. Entonces se añaden parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y dióxido de silicio. Se calienta a 100°C bajo agitación durante 30 minutos. Se añade el ácido cítrico enfriando a 80°C. Luego, enfriando a 40°C, se añaden el gel 1) y la preparación 3) bajo agitación continua.

El jarabe resultante es una suspensión homogénea.

#### EJEMPLO 4

- Se recubren con película comprimidos gastrorresistentes orales, cuyos núcleos se producen como en el ejemplo 2, con una suspensión para pulverización con la siguiente composición cuali-quantitativa:

##### Componentes

1. Copolímero de ácido metacrílico	10,0%
2. Citrato de trietilo	5,5%
3. Talco	4,5%
4. Dióxido de titanio	0,2%
5. NaOH 1 N	5,5%
6. Agua	74,3%

- Procedimiento: se añade lentamente el copolímero de ácido metacrílico en 2/3 del agua y se agita hasta que el polvo está completamente humedecido. Se añaden, en secuencia, la disolución de NaOH 1 N y el citrato de trietilo a la suspensión de polímero y se agita tras cada adición durante aproximadamente 60 minutos. En un recipiente separado, se homogeneizan talco y dióxido de titanio en el 1/3 restante del agua durante aproximadamente 10 minutos y se vierte la suspensión obtenida en la dispersión de polímero mientras se agita. Se mantiene en agitación la suspensión para pulverización obtenida. Se transfieren los comprimidos, preparados como en el ejemplo 2, a una cubeta equipada adecuada. Se fija la temperatura a aproximadamente 40°C y se inicia la pulverización con la suspensión obtenida anteriormente, a velocidad de rotación moderada. Al final del procedimiento de recubrimiento, se inicia el secado agitando y enfriando a 25-30°C.

#### EJEMPLO 5

Se recubren con película comprimidos gastrorresistentes orales, cuyos núcleos se producen como en el ejemplo 2, con una suspensión para pulverización con la siguiente composición cuali-quantitativa

##### Componentes

1. Ftalato de acetato de celulosa	12,0%
2. Ftalato de dietilo	4,0%
3. Peg-6000	1,5%
4. Agua	82,5%

- Procedimiento: se añade ftalato de acetato de celulosa a 1/3 del agua y se agita hasta obtener una dispersión homogénea. Se añade ftalato de dietilo y se mezcla durante aproximadamente 30 minutos. En un recipiente separado se solubiliza Peg-6000 en los 2/3 restantes del agua y se añade la disolución obtenida a la dispersión de ftalato de celulosa. Se mezcla durante aproximadamente 10 minutos. Se realiza la aplicación del recubrimiento sobre los comprimidos como en el ejemplo 4 fijando la temperatura a 70-80°C.

#### EJEMPLO 6

Se recubren con película cápsulas gastroresistentes orales, llenadas con los gránulos producidos como en el ejemplo 2 sin el procedimiento de preparación de comprimidos, con la suspensión para pulverización descrita en el ejemplo 4 o en el ejemplo 5.

**EJEMPLO 7**

5 Se recubren con película grageas gastroresistentes orales, cuyos núcleos se producen como en el ejemplo 2, con la suspensión para pulverización descrita en el ejemplo 4 o en el ejemplo 5 y finalmente se recubren con azúcar con la siguiente composición, usando una cubeta de recubrimiento apropiada:

1. Sacarosa	54,00%
2. Almidón de maíz	3,50%
3. Dióxido de titanio	0,30%
4. Carbonato de magnesio	11,00%
5. Gelatina	0,75%
6. Goma arábica	0,75%
7. Cera	0,10%
8. Agua	29,60%

**REIVINDICACIONES**

1. Nifuratel o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cualquier infección provocada por una o más especies del género *Clostridium*.
- 5 2. Nifuratel para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha especie se selecciona de *Clostridium difficile*, *Clostridium butyricum* y *Clostridium beijerinckii*.
3. Nifuratel para su uso según la reivindicación 2, caracterizado porque dicha especie es *Clostridium difficile*.
4. Nifuratel para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha infección se selecciona de toxiinfecciones intestinales.
- 10 5. Nifuratel para su uso según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha toxiinfección intestinal es diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
6. Nifuratel para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se administra en forma de una formulación farmacéutica sólida, semisólida o líquida.
- 15 7. Nifuratel para su uso según la reivindicación 6, caracterizado porque dicha formulación farmacéutica se selecciona de: comprimidos, comprimidos recubiertos con película, cápsulas, grageas o jarabe adecuados para administración oral.
8. Nifuratel para su uso según las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque dicha formulación tiene un contenido en nifuratel o una sal del mismo de desde 10 hasta 1000 mg por dosis individual.
9. Nifuratel para su uso según las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque dicha formulación tiene un contenido en nifuratel o una sal del mismo de desde 50 hasta 800 mg por dosis individual.
- 20 10. Nifuratel para su uso según las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque dicha formulación tiene un contenido en nifuratel o en una sal del mismo de desde 100 hasta 600 mg por dosis individual.
11. Nifuratel para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se administra en combinación o en proximidad temporal con al menos un principio activo seleccionado de antibióticos, probióticos, agentes antidiarreicos.
- 25 12. Nifuratel para su uso según la reivindicación 11, caracterizado porque dicho al menos un antibiótico se selecciona de: metronidazol, vancomicina, bacitracina, rifaximina, aminoglicósidos tales como neomicina, gentamicina, amikacina, kanamicina y sales de los mismos.
13. Nifuratel para su uso según la reivindicación 11, caracterizado porque dicho al menos un agente antidiarreico se selecciona de: subsalicilato de bismuto, silicato de aluminio, caolín, carbón activado, loperamida, atapulgita y zinc.
- 30 14. Nifuratel para su uso según la reivindicación 11, caracterizado porque dicho al menos un probiótico se selecciona de especies del género *Lactobacillus*, *Bacillus clausii* y *Saccharomyces bouillardii*.