

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 863**

51 Int. Cl.:

A61K 31/422	(2006.01)	A61K 31/7048	(2006.01)
A61P 15/02	(2006.01)	A61K 47/10	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61P 13/02	(2006.01)		
A61P 15/00	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2010 E 10715790 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2421531**

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

30 Prioridad:

20.04.2009 EP 09158221

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

01.04.2015

73 Titular/es:

**POLICHEM S.A. (100.0%)
50 Val Fleuri
1526 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

MAILLAND, FEDERICO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 532 863 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 *Atopobium*

La presente invención se refiere al uso de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para tratar infecciones provocadas por especies de *Atopobium*. La invención se refiere además al uso de nifuratel para tratar bacteriuria, infecciones de las vías urinarias, infecciones de los genitales externos en ambos sexos, así como vaginosis bacteriana, o infecciones vaginales mixtas en mujeres provocadas por una o más especies del género *Atopobium*.

Antecedentes de la invención

La vaginosis bacteriana se considera un trastorno vaginal común en mujeres en edad de reproducción. Mientras que la flora vaginal normal consiste en lactobacilos, especialmente *L. crispatus*, la microflora vaginal alterada se caracterizaba principalmente en el pasado por el crecimiento excesivo de *Gardnerella vaginalis* (anteriormente conocida como *Haemophilus vaginalis*) y bacterias anaerobias tales como *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* y *Prevotella* spp. Más recientemente, el interés por la vaginosis bacteriana aumentó debido a los informes de secuelas adversas de este trastorno, tales como parto prematuro (Hay PE *et al.* Brit Med J 1994, 308:295-298), enfermedad inflamatoria pélvica (Haggerty CL *et al.* Clin Infect Dis 2004, 39:990-995) y endometritis puerperal (Watts DH *et al.* Obstet Gynecol 1990, 75:52-58).

La gravedad de las consecuencias de estas secuelas requiere un tratamiento adecuado de la vaginosis bacteriana. En la técnica, el fármaco de elección en el tratamiento de vaginosis bacteriana es metronidazol por vía oral o tópica, un derivado de nitroimidazol, que se considera el tratamiento de referencia en el manejo de infecciones vaginales no micóticas. El metronidazol es un fármaco antiprotozoario, dotado de efecto terapéutico en infecciones protozoarias de los genitales de ambos sexos, como tricomoniasis, y también en infecciones protozoarias del tracto gastrointestinal, como amebiasis intestinal debida a *Giardia lamblia*. El metronidazol también está dotado de un efecto inhibitor sobre el crecimiento de *Gardnerella vaginalis* y otras bacterias, pero no se considera antibiótico ya que no tiene efecto sobre la flora normal de lactobacilos. El nifuratel es un derivado de nitrofurano y se considera la alternativa a metronidazol, estando dotado de un efecto similar sobre protozoos (*Trichomonas* y *Giardia lamblia*) y sobre *Gardnerella*, sin efecto sobre lactobacilos. Por tanto, el metronidazol y el nifuratel son ambos fármacos antiprotozoarios, con un efecto inhibitor sobre *Gardnerella*.

Arzneimittel Forschung 2002, 52, 8-13 da a conocer nifuratel para su uso en el tratamiento de infecciones vulvovaginales provocadas por microorganismos incluyendo *Chlamydia*, *Mycoplasma*. Los documentos CN 101019864 A y CN 101199474 dan a conocer nifuratel como antibiótico de amplio espectro para el tratamiento de la cavidad bucal y vaginal.

Recientemente, se ha demostrado que un nuevo microorganismo, denominado *Atopobium vaginae*, está fuertemente asociado con la vaginosis bacteriana (Verstraelen H *et al.* Am J Obstet Gynecol 2004, 191:1130-1132) y probablemente es la causa del fracaso del tratamiento con metronidazol y de recaídas. *Atopobium* es una bacteria anaerobia nunca antes descrita, un organismo resistente a metronidazol, que puede explicar la resistencia antimicrobiana (hasta el 30%) asociada con el tratamiento de vaginosis bacteriana con metronidazol (Larsson PG *et al.* APMIS 2005, 113:305-316). Se ha descrito que *Atopobium vaginae* constituye una parte constante de las bacterias que forman una biopelícula adherente sobre el epitelio vaginal incluso tras la terapia convencional con metronidazol (Swidsinski A, Mendling W *et al.* Am J Obstet Gynecol 2008; 198:97.e1-97.e6) y se ha encontrado en orina y en el epitelio urinario de las parejas masculinas de mujeres con vaginosis bacteriana.

BMC Infectious Diseases 2006, 6, 1-6 da a conocer clindamicina, rifampicina, azitromicina, penicilina, ampicilina, ciprofloxacino y linezolid para su uso en el tratamiento de infección provocada por *Atopobium vaginae*.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que el nifuratel, un fármaco con un espectro antimicrobiano similar al de metronidazol, está dotado de un efecto inhibitor sobre el crecimiento de cepas de *Atopobium*, que son resistentes a metronidazol.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención está representado por el uso de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cualquier infección provocada por especies de *Atopobium*. Más particularmente, está representado por el uso de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para tratar bacteriuria, infecciones de las vías urinarias, infecciones de los genitales externos en ambos sexos, así como vaginosis bacteriana, o infecciones vaginales mixtas en mujeres, cuando una o más especies del género *Atopobium* están entre los patógenos causantes de esas infecciones.

Preparaciones sólidas, semisólidas o líquidas de nifuratel o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o jarabe oral, o crema, pomada, gel, loción, espuma tópica, para su aplicación profunda dentro de la vagina o sobre los genitales externos, la vulva, la zona perivulvar o el pene, o comprimidos, cápsulas u óvulos vaginales, para su colocación profunda dentro de la vagina, con un contenido en nifuratel de desde 1 hasta 1000 mg por dosis individual, más preferiblemente de desde 10 hasta 500 mg por dosis individual, lo más preferiblemente de desde 50 hasta 400 mg por dosis individual, son adecuadas para tratar infecciones por *Atopobium*; tales preparaciones pueden administrarse en pacientes infectados según técnicas convencionales; según una realización preferida, se administran de manera regular, preferiblemente a diario.

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 de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antisépticos, modificadores del pH, probióticos; tales componentes activos pueden administrarse junto con nifuratel (es decir, pueden estar contenidos, por ejemplo, en la misma composición que nifuratel) o pueden administrarse por separado de o de manera próxima en el tiempo a nifuratel.

Los ejemplos de antibióticos incluyen clindamicina, antibióticos macrólidos tales como eritromicina, oleandomicina, fluritromicina, azitromicina y claritromicina y sales de las mismas, antibióticos beta-lactámicos tales como penicilina, ampicilina, amoxicilina y sales de las mismas, fluoroquinolonas tales como ofloxacino, norfloxacin, ciprofloxacino y sales de los mismos, aminoglucósidos tales como gentamicina, amikacina, kanamicina, neomicina y sales de las mismas.

Los ejemplos de agentes antifúngicos incluyen: compuestos de 1-hidroxi-2-piridona y sus sales, por ejemplo ciclopirox, rilopirox, piroctona, ciclopirox olamina; derivados de imidazol y sus sales, por ejemplo clotrimazol, econazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, tioconazol, bifonazol, fenticonazol y oxiconazol; derivados de polieno y sus sales, por ejemplo nistatina, natamicina y anfotericina; derivados de alilamina y sus sales, por ejemplo naftifina y terbinafina; derivados de triazol y sus sales, por ejemplo fluconazol, itraconazol, terconazol y voriconazol; derivados de morfolina y sus sales, por ejemplo amorolfina y morfolininas dadas a conocer en el documento US-A-5.120.530, incorporado al presente documento como referencia; griseofulvina y compuestos relacionados, por ejemplo griseofulvina; ácido undecilénico y sus sales, en particular, las sales de zinc y calcio del ácido undecilénico; tolnaftato y sus sales; y flucitosina y sus sales.

El agente antimicótico también puede seleccionarse de fuentes naturales, en particular extractos vegetales. Los ejemplos de estos extractos incluyen aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*), aceite de lavanda (*Lavandula officinalis Chaix*) y el extracto de las hojas del árbol de nim (*Azadirachta indica*).

Los ejemplos de los agentes antisépticos incluyen: cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, clorhexidina, cloruro de decualinio, triclocarbán, triclosán, ácido salicílico, ácido benzoico y sus sales, ácido p-hidroxibenzoico y sus ésteres. Los ejemplos de modificadores del pH incluyen: ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico, y sales de los mismos.

Los ejemplos de probióticos incluyen especies del género *Lactobacillus*.

Los ejemplos de las composiciones preparadas según la presente invención incluyen: comprimidos, cápsulas, grageas o jarabe adecuados para la administración oral; crema, pomada, gel, loción, espuma tópica, para su aplicación profunda dentro de la vagina o sobre los genitales externos, la vulva, la zona perivulvar, o el pene, el glande o el pliegue cutáneo balano-prepucial; comprimidos, cápsulas u óvulos vaginales, para su colocación profunda dentro de la vagina.

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.

EJEMPLO 1

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

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 (con protección frente a la luz) de disolución de aglutinante con agua y polietilenglicol, calentar a 45°C con agitación continua; entonces granular en una cesta de lecho fluido Glatt combinando nifuratel y almidón hasta que la masa sea homogénea, antes de pulverizar con la disolución de aglutinante, entonces secar a una temperatura de aire de entrada de 60°C; entonces añadir talco y estearato de magnesio. La preparación de los comprimidos se realiza en una máquina giratoria de preparación de comprimidos con un punzón apropiado. El comprimido obtenido tiene una superficie lisa de color amarillo.

EJEMPLO 2

10 Se realizó un estudio *in vitro* para investigar la susceptibilidad de *Atopobium vaginae* frente a nifuratel, en comparación con metronidazol. Se incubaron diez cepas de *Atopobium vaginae* (Centro de la Colección de Cultivos, Universidad de Gotemburgo, Suecia) en placas de agar sangre con base Columbia (sangre de oveja al 5% (v/v)) durante 3 días a 36±1°C en condiciones anaerobias. Se usó agar de *Brucella* complementado con 5 µg de hemina, 1 µg de vitamina K1 por ml y sangre de oveja al 5% (v/v) para la determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM). Se añadieron nifuratel y metronidazol (disueltos previamente en dimetilsulfóxido) al medio. Los intervalos de las concentraciones sometidas a prueba eran de 0,125-256 µg/ml tanto para nifuratel como para metronidazol.

15 Los resultados fueron los siguientes: el nifuratel inhibió el crecimiento de todas las cepas, con CIM de entre 0,15 y 1 µg/ml, mientras que el metronidazol era eficaz sobre este patógeno sólo a concentraciones altas/muy altas (8-256 µg/ml), tal como se notifica en la tabla 1. Como el valor de CIM se considera comúnmente como la medida de la susceptibilidad de una microbiota frente a un agente antimicrobiano, se concluye que *Atopobium* era sensible a nifuratel mientras que era resistente a metronidazol.

Tabla 1: Comparación de CIM para diferentes cepas de *Atopobium vaginae*

Cepa	Nifuratel µg/ml	Metronidazol pg/ml
CCUG 38953T	1	156
CCUG 42099	0,5	264
CCUG 43049	0,25	16
CCUG 44061	1	64
CCUG 44116	0,5	32
CCUG 44125	0,25	16
CCUG 44156	0,125	8
CCUG 44258	0,5	32
CCUG 48515	0,5	32

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.	hasta 100 ml

Preparación

Se prepara la formulación (con protección frente a la luz) tal como sigue:

- 5 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 a parte una disolución de agua, sacarosa (al 50%) y cloruro de sodio (al 0,5%).
- 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.
- 10 4) En un recipiente cerrado con un agitador se añaden agua desionizada, sorbitol y glicerol, la disolución 2) y sacarosa. Se mantiene la mezcla con agitación continua. Entonces se añade parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y dióxido de silicio. Se calienta a 100°C con agitación durante 30 minutos. Con enfriamiento a 80°C se añade ácido cítrico. Entonces se enfría a 40°C, se añaden el gel 1) y la preparación 3) con agitación continua.
- 15 El jarabe resultante es una suspensión homogénea.

EJEMPLO 4

Se prepara un comprimido vaginal que tiene la siguiente composición:

Componentes	Cantidad (mg/comprimido)
1. Nifuratel	250
2. Almidón de maíz	500

Componentes	Cantidad (mg/comprimido)
3. Lactosa	500
4. Polietilenglicol 6000	120
5. Ácido tartárico	25
6. Bicarbonato de sodio	25
7. Estearato de magnesio	30

Preparación

Se prepara la formulación (con protección frente a la luz) tal como se describe a continuación.

- 5 Se coloca una mezcla de nifuratel, lactosa y almidón de maíz en el granulador/secador de lecho fluido y se granula con una disolución de aglutinante preparada con almidón de maíz, polietilenglicol 6000 y agua. Tras un periodo de secado adecuado, se mezcla el granulado con estearato de magnesio, ácido tartárico y bicarbonato de sodio y entonces se transfiere a una máquina de preparación de comprimidos: se obtiene un comprimido amarillo con una superficie lisa.

EJEMPLO 5

- 10 Se prepara una formulación de crema que tiene la siguiente composición:

Componentes	Cantidad (g/100 g de crema)
1. Nifuratel	10,0
2. Nistatina	4.000.000 U.I.
3. Xalifin-15*	10,0
4. Parahidroxibenzoato de metilo	0,11
5. Parahidroxibenzoato de propilo	0,04
6. Glicerol	5,0
7. Sorbitol al 70%	10,0
8. Propilenglicol	5,0
9. Carbómero	0,4
10. Trietanolamina al 30% p/v	1,5
11. Agua purificada c.s.	hasta 100 g

* ésteres poliglicólicos de ácidos grasos

Preparación

En un recipiente cerrado con un agitador, se añaden agua, carbómero, glicerol y propilenglicol. A la disolución resultante se le añaden nifuratel, nistatina, los dos conservantes, el Xalifin-15 y los otros componentes.

- 15 La emulsión obtenida es una crema homogénea de color amarillo.

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 *Atopobium vaginae*.
- 5 2. Nifuratel para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha infección se selecciona de bacteriuria, uretritis, infecciones urinarias o infecciones de los genitales externos en hombres y/o mujeres.
3. Nifuratel para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha infección se selecciona de vaginosis bacteriana o infecciones vaginales mixtas en mujeres.
- 10 4. Nifuratel para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se administra en forma de una formulación farmacéutica, que se selecciona preferiblemente de: comprimidos, cápsulas, grageas o jarabe adecuados para la administración oral; crema, pomada, gel, loción, espuma tópico, para su aplicación profunda dentro de la vagina o sobre los genitales externos, la vulva, la zona perivulvar, o el pene, el glande o el pliegue cutáneo balano-prepucial; comprimidos, cápsulas u óvulos vaginales, para su colocación profunda dentro de la vagina.
- 15 5. Nifuratel para su uso según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha formulación tiene un contenido en nifuratel o una sal del mismo, de desde 1 hasta 1000 mg por dosis individual.
6. Nifuratel para su uso según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha formulación tiene un contenido en nifuratel o una sal del mismo, de desde 10 hasta 500 mg por dosis individual.
7. Nifuratel para su uso según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha formulación tiene un contenido en nifuratel o una sal del mismo, de desde 50 hasta 400 mg por dosis individual.
- 20 8. Nifuratel para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se administra en combinación o de manera próxima en el tiempo con al menos un principio activo seleccionado de antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antisépticos, modificadores del pH, probióticos.
- 25 9. Nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho al menos un antibiótico se selecciona de: clindamicina, antibióticos macrólidos tales como eritromicina, oleandomicina, fluritromicina, azitromicina y claritromicina y sales de las mismas, antibióticos beta-lactámicos tales como penicilina, ampicilina, amoxicilina y sales de las mismas, fluoroquinolonas tales como ofloxacino, norfloxacino, ciprofloxacino y sales de los mismos, aminoglucósidos tales como gentamicina, amikacina, kanamicina, neomicina y sales de las mismas.
- 30 10. Nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho al menos un agente antifúngico se selecciona de: compuestos de 1-hidroxi-2-piridona y sus sales, por ejemplo ciclopirox, rilopirox, piroctona, ciclopirox olamina; derivados de imidazol y sus sales, por ejemplo clotrimazol, econazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, tioconazol, bifonazol, fenticonazol y oxiconazol; derivados de polieno y sus sales, por ejemplo nistatina, natamicina y anfotericina; derivados de alilamina y sus sales, por ejemplo naftifina y terbinafina; derivados de triazol y sus sales, por ejemplo fluconazol, itraconazol, terconazol y voriconazol; derivados de morfolina y sus sales, por ejemplo amorolfina y morfolinas; griseofulvina y compuestos relacionados, por ejemplo griseofulvina; ácido undecilénico y sus sales, en particular, las sales de zinc y calcio del ácido undecilénico; tolnaftato y sus sales; y flucitosina y sus sales.
- 35 11. Nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho al menos un agente antifúngico se selecciona de extractos vegetales, tales como aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*), aceite de lavanda (*Lavandula officinalis Chaix*) y el extracto de las hojas del árbol de nim (*Azadirachta indica*).
- 40 12. Nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho al menos un agente antiséptico se selecciona de: cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, clorhexidina, cloruro de decualinio, triclocarbán, triclosán, ácido salicílico, ácido benzoico y sus sales, ácido p-hidroxibenzoico y sus ésteres.
13. Nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho al menos un modificador del pH se selecciona de: ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico, y sales de los mismos.
- 45 14. Nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque dicho al menos un probiótico se selecciona de especies del género *Lactobacillus*.