

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 872**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2012 E 12790527 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2797914**

54 Título: **Sulfóxido de nifuratel para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

27.12.2011 EP 11195767

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

24.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GAGLIARDI, STEFANIA;
CONSONNI, ALESSANDRA;
RONZONI, SILVANO;
BULGHERONI, ANNA y
CERIANI, DANIELA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 551 872 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

Sulfóxido de nifuratel para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas

La presente invención se refiere a sulfóxido de nifuratel o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo. Más en detalle, se refiere a sulfóxido de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas y, en particular, infecciones provocadas por especies de *Atopobium* y/o *Gardnerella*. La invención se refiere además a sulfóxido de nifuratel para su uso en el tratamiento de bacteriuria, infecciones del tracto urinario, infecciones de los genitales externos en ambos sexos, así como vaginosis bacteriana, o infecciones vaginales mixtas en mujeres provocadas por una o más especies de los géneros *Atopobium* y/o *Gardnerella*.

10 **Antecedentes de la invención**

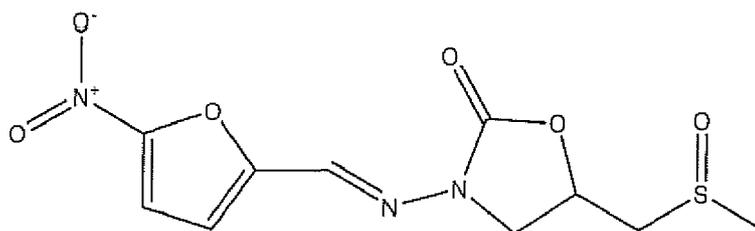
La vaginosis bacteriana se considera como un trastorno vaginal común en mujeres de edad reproductiva. Mientras que la flora vaginal normal consiste en lactobacilos, especialmente *L. crispatus*, la microflora vaginal alterada se caracterizaba principalmente en el pasado por el sobrecrecimiento de *Gardnerella vaginalis* (antiguamente conocida como *Haemophilus vaginalis*) y bacterias anaerobias tales como *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* y *Prevotella* spp. También se ha encontrado *Gardnerella vaginalis* en la orina y en el epitelio urinario de las parejas masculinas de mujeres con vaginosis bacteriana, conduciendo a la consideración de que la vaginosis bacteriana ha de incluirse en las enfermedades de transmisión sexual (Swidsinski A *et al.* Gynecol Obstet Invest 2010, 70:256-63). Más recientemente, el interés por la vaginosis bacteriana aumentó debido a informes de secuelas adversas de este trastorno, tales como nacimiento 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 posparto (Watts DH *et al.* Obstet Gynecol 1990, 75:52-58).

La gravedad de las consecuencias de esas secuelas requiere un tratamiento adecuado de la vaginosis bacteriana. En la técnica, el fármaco de elección en el tratamiento de vaginosis bacteriana es metronidazol oral o tópico, un derivado de nitroimidazol, que se considera como el tratamiento de referencia en la gestión de infecciones vaginales no micóticas, tanto para las mujeres como para sus parejas masculinas. El metronidazol es un fármaco antiprotozoario, dotado de efecto terapéutico en infecciones protozoarias 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, siendo inactivo sobre la flora normal de lactobacilos. El nifuratel es un derivado de nitrofurano y se considera como la alternativa al 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*.

Recientemente, se ha puesto en evidencia que un nuevo microorganismo, denominado *Atopobium vaginae*, está fuertemente asociado con vaginosis bacteriana (Verstraelen H *et al.* Am J Obstet Gynecol 2004, 191:1130-1132) y es probable que sea la causa principal de los fallos y las recaídas del tratamiento con metronidazol. *Atopobium* es una bacteria anaerobia nunca descrita anteriormente, 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 la orina y en el epitelio urinario de las parejas masculinas de mujeres con vaginosis bacteriana (Swidsinski A *et al.* Gynecol Obstet Invest 2010, 70:256-63). El documento WO2010/121980 da a conocer que el nifuratel está dotado de un efecto inhibitor sobre el crecimiento de cepas de *Atopobium*, que son resistentes a metronidazol.

45 **Descripción de la invención**

El objeto de la presente invención está representado por sulfóxido de nifuratel o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo. La fórmula estructural de sulfóxido de nifuratel se notifica a continuación.



En particular, está representado por sulfóxido de nifuratel o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocristal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas y, en particular, en el tratamiento de cualquier infección provocada por especies de *Gardnerella* o especies de *Atopobium*.

5 Más en detalle, el objeto de la presente invención está representado por sulfóxido de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocristal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, preferiblemente en seres humanos, más preferiblemente en mujeres.

10 Según una realización preferida, está representado por sulfóxido de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocristal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de bacteriuria, infecciones del tracto urinario, infecciones de genitales externos en ambos sexos, así como vaginosis bacteriana, o infecciones vaginales mixtas en mujeres, cuando una o más especies del género *Gardnerella* o *Atopobium* están entre los patógenos causantes de esas infecciones.

15 Según una realización de la invención, puede usarse sulfóxido de nifuratel en forma de un único estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, en la que dichos estereoisómeros se definen como entidades químicas que presentan una constitución idéntica, pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros de sulfóxido de nifuratel incluyen sulfóxido de (R)-cis-nifuratel, sulfóxido de (R)-trans-nifuratel, sulfóxido de (S)-cis-nifuratel y sulfóxido de (S)-trans-nifuratel.

20 El sulfóxido de nifuratel, tal como se usa en el presente documento, se define como la mezcla de sulfóxido de (R)-cis-nifuratel, sulfóxido de (R)-trans-nifuratel, sulfóxido de (S)-cis-nifuratel y sulfóxido de (S)-trans-nifuratel.

El sulfóxido de (R)-nifuratel, tal como se usa en el presente documento, se define como la mezcla de sulfóxido de (R)-cis-nifuratel y sulfóxido de (R)-trans-nifuratel.

El sulfóxido de (S)-nifuratel, tal como se usa en el presente documento, se define como la mezcla de sulfóxido de (S)-cis-nifuratel y sulfóxido de (S)-trans-nifuratel.

25 “Cocristal” tal como se usa en el presente documento se define como un material cristalino que comprende dos o más compuestos; en el que dichos dos o más compuestos están en estado sólido, cuando están en su forma pura, a un intervalo de temperatura de desde 20°C hasta 25°C; en el que dichos dos o más compuestos están presentes en forma iónica, o forma neutra, o ambas; en el que al menos uno de dichos dos o más compuestos es un formador de cocristal; en el que al menos dos de dichos dos o más compuestos se mantienen juntos mediante interacción débil; en el que dichos dos o más compuestos coexisten al nivel molecular dentro de un único cristal (Zwarotko, *Crystal Growth & Design*, vol. 7, n.º 1, 2007, 4-9).

“Interacción débil” tal como se usa en el presente documento se define como una interacción, a un nivel molecular, que no es ni iónica ni covalente e incluye, pero sin limitarse a: enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones π - π .

35 “Formador de cocristal” tal como se usa en el presente documento se define como una molécula que es o que no es un agente farmacológico activo por sí mismo y con el que los isómeros de sulfóxido de nifuratel pueden formar cocristales tal como se definió anteriormente. Ejemplos de formadores de cocristal son: antibióticos, antimicóticos, antiinflamatorios, hormonas y moléculas similares a hormonas.

40 De hecho, se evaluó el perfil metabólico del nifuratel, tras la administración oral, en orina de seres humanos mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masa en tándem (CL/EM/EM).

Más en detalle, se recogió la orina de dos sujetos tratados por vía oral con nifuratel a los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosis, 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36 y 36-48 h tras el tratamiento.

No se detectó nifuratel en ninguna de las muestras de orina. Sin embargo, se encontró un metabolito principal en

ambos sujetos y se atribuyó a sulfóxido de nifuratel tras el análisis mediante espectrometría de masas. Basándose en tal descubrimiento, el solicitante ha realizado pruebas tanto *in vitro* como *in vivo* con el fin de establecer si el sulfóxido de nifuratel está dotado de actividad antibacteriana.

5 Se sintetizó sulfóxido de nifuratel como una mezcla racémica y como sulfóxido de S-nifuratel y *sulfóxido de R-nifuratel*. Las pruebas *in vitro* se han realizado sobre tanto la mezcla racémica, como el sulfóxido de S-nifuratel como el sulfóxido de R-nifuratel; las pruebas *in vivo* se han realizado sobre la mezcla racémica sólo.

Los resultados de las pruebas se notifican en los ejemplos.

10 Tal como se apreciará, la actividad antimicrobiana *in vitro* del racemato de sulfóxido de nifuratel y de sus enantiómeros parece ser inferior a la del nifuratel, aunque el racemato de sulfóxido de nifuratel, sulfóxido de S-nifuratel y sulfóxido de R-nifuratel mantienen una buena actividad contra las cepas de *Gardnerella vaginalis* y *Atopabium vaginae* sometidas a prueba. No obstante, el sulfóxido de nifuratel muestra sorprendentemente un mejor perfil farmacocinético en comparación con el nifuratel, en particular en cuanto a aclaramiento, $C_{m\acute{a}x}$ y AUC.

15 Los resultados obtenidos demuestran por tanto un perfil farmacocinético mucho mejor del sulfóxido de nifuratel, tanto tras administración intravenosa como sonda nasogástrica oral, en comparación con nifuratel. Además, las concentraciones superiores logradas en plasma con sulfóxido de nifuratel podrían compensar la actividad antimicrobiana *in vitro* inferior. Por tanto puede usarse sulfóxido de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo, o bien en forma racémica o bien en forma de uno de sus enantiómeros, en el tratamiento de infecciones bacterianas y, en particular, en el tratamiento de cualquier infección provocada por especies de *Gardnerella* o *Atopabium*.

20 La sal fisiológicamente aceptable puede seleccionarse de, pero sin limitarse a: cationes metálicos (por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc); aminas orgánicas (por ejemplo trietilamina, etanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, colina); aminoácidos catiónicos (por ejemplo arginina, lisina, histidina); ácidos inorgánicos (clorhidrato, bromhidrato, fosfato); otras bases orgánicas (por ejemplo procaína, benzatina). El cocrystal fisiológicamente aceptable puede seleccionarse de, pero sin limitarse a: cationes metálicos (por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc); aminas orgánicas (por ejemplo trietilamina, etanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, colina); aminoácidos (por ejemplo arginina, lisina, histidina, glutamato, aspartato); otras bases orgánicas (por ejemplo procaína, benzatina); ácidos inorgánicos (por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato); ácidos sulfónicos (por ejemplo mesilato, esilato, isetionato, tosionato, napsilato, besilato); ácidos carboxílicos (por ejemplo acetato, propionato, maleato, benzoato, fumarato, salicilato); hidroxiaácidos (por ejemplo citrato, lactato, succinato, tartrate, glicolato); ácidos grasos (por ejemplo hexanoato, octanoato, decanoato, oleato, estearato).

Puede administrarse sulfóxido de nifuratel a pacientes por medio de las formulaciones farmacéuticas habituales ya usadas para administrar nifuratel, tales como las descritas en el documento WO2010/121980.

35 Las formulaciones farmacéuticas que contienen sulfóxido de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo junto con al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable representan por tanto un objeto adicional de la presente invención.

40 Por ejemplo, las formulaciones sólidas, semisólidas o líquidas de sulfóxido de nifuratel o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo pueden estar en forma de comprimidos orales, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o jarabe, o crema, pomada, gel, loción, espuma tópica, para aplicarse profundamente en la vagina o sobre los genitales externos, la vulva, la zona perivulvar o el pene, o comprimidos, cápsulas u óvulos vaginales, para ponerse profundamente en la vagina; tales formulaciones pueden tener un contenido en sulfóxido de nifuratel de desde 1 hasta 1000 mg por dosis individual, más preferiblemente desde 10 hasta 500 mg por dosis individual, lo más preferiblemente desde 50 hasta 400 mg por dosis individual; tales formulaciones pueden administrarse en pacientes infectados según técnicas convencionales; según una realización preferida, se administran en una base regular, preferiblemente diaria.

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen sulfóxido de nifuratel o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo pueden prepararse según técnicas convencionales, pueden contener excipientes, adyuvantes y/o portadores farmacéuticamente aceptables, y pueden contener también, en combinación, uno o más principios activos con actividad complementaria o, en cualquier caso, útil.

50 Los agentes activos que pueden usarse en combinación con sulfóxido de nifuratel incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antisépticos, modificadores del pH, probióticos; tales principios activos pueden administrarse junto con el sulfóxido de nifuratel (es decir pueden estar contenidos por ejemplo en la misma composición que el sulfóxido de nifuratel) o pueden administrarse por separado o en proximidad temporal con el sulfóxido de 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, norfloxacino, 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-5120530; griseofulvina y compuestos relacionados, por ejemplo griseofulvina; ácido undecilénico y sus sales, en particular, las sales de cinc y calcio de ácido undecilénico; tolnaftato y sus sales; y flucitosina y sus sales.

El agente antimicótico también puede seleccionarse de fuentes naturales, en particular extractos de plantas. Los ejemplos de estos extractos incluyen aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*), aceite de lavanda (*Lavandula officinalis* chaix) y el extracto de hojas del árbol de Neem (*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, comprimidos recubiertos de azúcar o jarabe adecuados para administración oral; crema, pomada, gel, loción, espuma tópica, para aplicarse dentro de la vagina o sobre los genitales externos, la vulva, la zona perivulvar o el pene, el glande o el pliegue balanoprepucial; comprimidos, cápsulas u óvulos, para insertarse dentro de la vagina.

EJEMPLO 1

La actividad antimicrobiana *in vitro* de racemato de sulfóxido de nifuratel, sulfóxido de S-nifuratel y sulfóxido de R-nifuratel

Se sometió a prueba la actividad *in vitro* de racemato de sulfóxido de nifuratel, sulfóxido de R-nifuratel y sulfóxido de S-nifuratel sobre un panel de bacterias, que incluía bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas.

Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los compuestos mediante el método de microdilución en caldo o mediante el método de dilución en agar, según los métodos de referencia M07-A8 y M11-A7 del National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI) (Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico).

En la tabla I se notifican los valores de CIM obtenidos mediante el método de microdilución en caldo.

Tabla I

| <u>Gram-positiva</u> | <u>µg/ml</u> | | | |
|-------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | <u>Nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de R-nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de S-nifuratel</u> |
| <u><i>Micrococcus pyogenes</i> ATCC 11631</u> | 1 | 32 | 32 | 64 |
| <u><i>Lactobacillus iners</i> ATCC 55195</u> | 16 | 16 | 16 | 32 |
| <u><i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)</u> | 2 | 16 | 16 | 16 |
| <u>Gram-negativa</u> | | | | |
| <u><i>Escherichia coli</i> ATCC 11775</u> | 1 | 16 | 16 | 16 |
| <u><i>Proteus mirabilis</i> ATCC 14153</u> | 8 | 8 | 8 | 4 |
| <u><i>Klebsiella pneumonia</i> ATCC 10031</u> | 2 | 16 | 16 | 16 |
| <u><i>Shigella sonnei</i> ATCC 11060</u> | 1 | 16 | 16 | 16 |
| <u><i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 19424</u> | 0.25 | 2 | 2 | 2 |
| <u><i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028</u> | 4 | 32 | 16 | 16 |

| <u>Gram-positiva</u> | <u>µg/ml</u> | | | |
|------------------------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | <u>Nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de R-nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de S-nifuratel</u> |
| <u>Salmonella paratyphi B ATCC 10719</u> | <u>2</u> | <u>8</u> | <u>16</u> | <u>8</u> |

En la tabla II se notifican los valores de CIM obtenidos mediante el método de dilución en agar.

Tabla II

| <u>Atopobium vaginae</u> | <u>µg/ml</u> | | | |
|------------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | <u>Nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de S-nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de R-nifuratel</u> |
| <u>CCUG 48515</u> | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>2</u> |
| <u>CCUG 55226</u> | <u>1</u> | <u>4</u> | <u>8</u> | <u>2</u> |
| <u>CCUG 42099</u> | <u>0,5</u> | <u>2</u> | <u>16</u> | <u>1</u> |
| <u>CCUG 44156</u> | <u>0,5</u> | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>2</u> |
| <u>CCUG 39382</u> | <u>0,25</u> | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>1</u> |
| <u>CCUG 38953</u> | <u>0,125</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>1</u> |
| <u>CCUG 43049</u> | <u>0,25</u> | <u>4</u> | <u>8</u> | <u>4</u> |
| <u>CCUG 55227</u> | <u>0,25</u> | <u>4</u> | <u>4</u> | <u>1</u> |
| <u>CCUG 44061</u> | <u>0,5</u> | <u>1</u> | <u>1</u> | <u>1</u> |
| <u>Gardnerella vaginalis</u> | <u>Nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de S-nifuratel</u> | <u>Sulfóxido de R-nifuratel</u> |
| <u>ATCC 14018</u> | <u>2</u> | <u>8</u> | <u>16</u> | <u>8</u> |
| <u>C2</u> | <u>8</u> | <u>16</u> | <u>16</u> | <u>32</u> |
| <u>D2</u> | <u>4</u> | <u>32</u> | <u>16</u> | <u>64</u> |
| <u>E2</u> | <u>2</u> | <u>32</u> | <u>32</u> | <u>64</u> |
| <u>G2</u> | <u>2</u> | <u>32</u> | <u>16</u> | <u>64</u> |
| <u>H2</u> | <u>1</u> | <u>8</u> | <u>8</u> | <u>16</u> |
| <u>J2</u> | <u>2</u> | <u>32</u> | <u>16</u> | <u>32</u> |
| <u>K2</u> | <u>4</u> | <u>32</u> | <u>32</u> | <u>64</u> |

Globalmente, la actividad antimicrobiana *in vitro* de racemato de sulfóxido de nifuratel y de sus enantiómeros estaba disminuida en comparación con nifuratel. No obstante, se mantenía algo de actividad contra todas las bacterias sometidas a prueba. En particular, racemato de sulfóxido de nifuratel, sulfóxido de S-nifuratel y sulfóxido de R-nifuratel mantenían una buena actividad contra las cepas de *Atopobium vaginae* sometidas a prueba.

5

EJEMPLO 2

Farmacocinética en rata de nifuratel y sulfóxido de nifuratel.

Se sometieron a prueba los perfiles farmacocinéticos en plasma de nifuratel y sulfóxido de nifuratel tras administración intravenosa (2 mg/kg) y sonda nasogástrica oral (15 mg/kg) en ratas macho. En la tabla II se notifican como medias los resultados obtenidos mediante el análisis no compartimental (Win-NonLin 5.1).

10

Tabla III

| <u>I.V. (2 mg/Kg)</u> | <u>Sulfóxido de nifuratel (n=3)</u> | <u>Nifuratel (n=4)</u> |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| <u>T_{1/2} (min)</u> | <u>15,5</u> | <u>24</u> |
| <u>T_{máx} (min)</u> | <u>2</u> | <u>2</u> |
| <u>C_{máx} (ng/ml)</u> | <u>2221</u> | <u>555</u> |
| <u>C₀ (ng/ml)</u> | <u>2815</u> | <u>798</u> |
| <u>T_{último} (min)</u> | <u>120</u> | <u>120</u> |
| <u>C_{última} (ng/ml)</u> | <u>73</u> | <u>5</u> |
| <u>AUC_{última} (min*ng/ml)</u> | <u>41988</u> | <u>7348</u> |
| <u>AUC_{inf} (min*ng/ml)</u> | <u>42159</u> | <u>7526</u> |
| <u>Cl (ml/min/kg)</u> | <u>47,5</u> | <u>267</u> |
| <u>MRT (min)</u> | <u>17,7</u> | <u>13</u> |
| <u>V_{ss} (l/kg)</u> | <u>0,865</u> | <u>4,5</u> |
| <u>V.O. (15 mg/kg)</u> | <u>Sulfóxido de nifuratel (n=3)</u> | <u>Nifuratel (n=4)</u> |
| <u>T_{1/2} (min)</u> | <u>128</u> | <u>182</u> |

| V.O. (15 mg/kg) | Sulfóxido de nifuratel (n=3) | Nifuratel (n=4) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| T _{máx} (min) | 23 | 30 |
| C _{máx} (ng/ml) | 298 | 8 |
| T _{último} (min) | 240 | 240 |
| C _{última} (ng/ml) | 80,6 | 3 |
| AUC _{última} (min*ng/ml) | 36326 | 1218 |
| MRT (min) | 94 | 109 |
| F _{po} media (%) | 11 | 2,2 |

El sulfóxido de nifuratel mostró un mejor perfil farmacocinético, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg, en comparación con nifuratel, en particular en cuanto a aclaramiento que era más de 5 veces más lento para sulfóxido de nifuratel con respecto a nifuratel. Además, C_{máx} y AUC calculadas para sulfóxido de nifuratel eran respectivamente 4 y > 5 veces mayores que las calculadas para nifuratel.

- 5 Tras la administración oral de 15 mg/kg, esta tendencia incluso mejoró, con C_{máx} y AUC calculadas para sulfóxido de nifuratel 37 y 30 veces mayores que las calculadas para nifuratel. Esta mejora también se justifica por un aumento de 5 veces en la biodisponibilidad (F_{po} medio del 11% para sulfóxido de nifuratel frente al 2,2 para nifuratel).

EJEMPLO 3

Coeficientes de eficacia de sulfóxido de nifuratel frente a nifuratel

- 10 Se calculó el coeficiente de eficacia (CE) de sulfóxido de nifuratel frente a nifuratel para cada cepa sometida a prueba tal como sigue:

$$CE = \text{biodisponibilidad oral relativa} * [\text{CIM}(\text{nif})/\text{CIM}(\text{nifS})]$$

en donde: nifS = sulfóxido de nifuratel

nif = nifuratel

- 15 CE = 1 es indicativo de eficacia equivalente entre sulfóxido de nifuratel y nifuratel.

CE < 1 es indicativo de una eficacia inferior de sulfóxido de nifuratel frente a nifuratel

CE > 1 es indicativo de una eficacia superior de nifS frente a nif

En las tablas IV y V se notifican los resultados.

Tabla IV

| Gram-positiva | CE |
|------------------------------------------|-----------|
| <i>Micrococcus pyogenes</i> ATCC 11631 | 0,9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 3,8 |
| Gram-negativa | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11775 | 1,9 |
| <i>Proteus mirabilis</i> ATCC 14153 | 30 |
| <i>Klebsiella pneumonia</i> ATCC 10031 | 3,8 |
| <i>Shigella sonnei</i> ATCC 11060 | 1,9 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 19424 | 3,8 |
| <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028 | 3,8 |
| <i>Salmonella paratyphi B</i> ATCC 10719 | 7,5 |

- 20 Tal como se notifica en la tabla IV, el coeficiente de eficacia estaba a favor de sulfóxido de nifuratel en todas las cepas sometidas a prueba menos en una.

Tabla V

| <i>Atopobium vaginae</i> | CE |
|---------------------------------|-----------|
| CCUG 48515 | 15 |
| CCUG 55226 | 7,5 |
| CCUG 42099 | 7,5 |

ES 2 551 872 T3

| <i>Atopobium vaginae</i> | CE |
|-------------------------------------|-----------|
| CCUG 44156 | 15 |
| CCUG 39382 | 7,5 |
| CCUG 38953 | 1,9 |
| CCUG 43049 | 1,9 |
| CCUG 55227 | 1,9 |
| CCUG 44061 | 7,5 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | |
| ATCC 14018 | 7,5 |
| C2 | 15 |
| D2 | 3,8 |
| E2 | 1,9 |
| G2 | 1,9 |
| H2 | 3,8 |
| J2 | 1,9 |
| K2 | 3,8 |

Tal como se notifica en la tabla V, el coeficiente de eficacia estaba a favor de sulfóxido de nifuratel en todas las cepas de *Atopobium* y *Gardnerella* sometidas a prueba.

REIVINDICACIONES

1. Sulfóxido de nifuratel o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 5 2. Sulfóxido de nifuratel, caracterizado por estar en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros.
3. Sulfóxido de nifuratel según las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso en el tratamiento de cualquier infección bacteriana.
4. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha infección bacteriana está provocada por una o más especies del género *Atopobium*.
- 10 5. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha especie es *Atopobium vaginae*.
6. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha infección se selecciona de bacteriuria, uretritis, infecciones urinarias o infecciones de los genitales externos en hombres y/o mujeres.
- 15 7. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha infección se selecciona de vaginosis bacteriana o infecciones vaginales mixtas en mujeres.
8. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 3, caracterizado porque se administra a un mamífero, preferiblemente a un ser humano, más preferiblemente a una mujer.
9. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque se administra en una base diaria.
- 20 10. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque se administra a una dosificación de desde 1 hasta 1000 mg por dosis individual, preferiblemente desde 10 hasta 500 mg por dosis individual, más preferiblemente desde 50 hasta 400 mg por dosis individual.
- 25 11. Sulfóxido de nifuratel para su uso según la reivindicación 8, caracterizado porque se administra en combinación o en proximidad temporal con al menos un principio activo seleccionado de antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antisépticos, modificadores del pH, probióticos.
12. Formulación farmacéutica que contiene sulfóxido de nifuratel, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo junto con al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 30 13. Formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 12, caracterizadas porque el sulfóxido de nifuratel está en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros.
14. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque está en forma de comprimido, cápsula, comprimido recubierto de azúcar o jarabe adecuado para administración oral; crema, pomada, gel, loción o espuma tópica, para aplicarse dentro de la vagina o sobre los genitales externos, la vulva, la zona perivulvar o el pene, el glande o el pliegue balanoprepucial; comprimido, cápsula u óvulo para insertarse en la vagina.
- 35 15. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque dicha formulación tiene un contenido en sulfóxido de nifuratel o una sal del mismo, o un cocrystal fisiológicamente aceptable del mismo de desde 1 hasta 1000 mg, preferiblemente desde 10 hasta 500 mg, más preferiblemente desde 50 hasta 400 mg.
16. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque contiene un principio activo adicional.
- 40 17. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque dicho principio activo se selecciona de antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antisépticos, modificadores del pH o probióticos.