

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 163**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2012 E 12728638 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2709617**

54 Título: **Uso de secnidazol en combinación en el tratamiento oral de infecciones dentales**

30 Prioridad:

16.05.2011 FR 1101478

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

02.03.2016

73 Titular/es:

**VEGEFARM (100.0%)
174 quai de Jemmapes
75010 Paris , FR**

72 Inventor/es:

DEFRANCE, PIERRE-MARIE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 562 163 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 secnidazol en combinación en el tratamiento oral de infecciones dentales

5 Uso de secnidazol en el tratamiento de infecciones dentales

La presente invención se refiere al tratamiento de infecciones estomatológicas agudas, crónicas o recurrentes, tales como:

- 10
- Abscesos dentales, flemones, celulitis perimaxilares, pericoronaritis
 - gingivitis, estomatitis
 - periodontitis
 - parotiditis, submaxilitis, etc.

15 El tratamiento más habitual utilizado actualmente asocia un nitroimidazol (es decir, metronidazol) y un antibiótico del grupo de los macrólidos (es decir, espiramicina). J. Clin. Periodontol 1994; 21; 595-600 informa el resultado de los estudios sobre la asociación de metronidazol/espiramicina, comercializada como Rodogyl®, utilizada en el tratamiento de la periodontitis. De acuerdo con el presente documento, el Rodogyl® utilizado, preparado especialmente, contiene 739000 UI de espiramicina y 127,4 mg de metronidazol (página 596, columna central, 2°

20 párrafo).

Además, del mismo documento se desprende que el tratamiento oral estudiado dura 3 días e incluye la administración de 6 comprimidos el 1^{er} día, 6 comprimidos el 2^o día y 3 comprimidos el 3^{er} día (página 596, columna derecha, penúltimo párrafo), es decir, un total de 15 comprimidos, que representan:

- 25
- 11085000 UI (= 3454 mg) de espiramicina (410 veces la masa molar de este antibiótico macrólido), y
 - 1911 mg de metronidazol.

Sería recomendable simplificar el tratamiento, y este es el objetivo de la presente invención.

30 El secnidazol, o alfa-2-dimetil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol, está indicado en el tratamiento contra la amebiasis, la tricomoniasis y la giardiasis (Jane C. Gillis et al, Data Embase [en línea] EMB- 1996113854 y MLM Gonzales et al, Data Embase [en línea] EMB-2009489088).

35 Aunque el secnidazol está próximo al metronidazol desde un punto de vista estructural, no se ha considerado hasta la fecha utilizarlo en el tratamiento oral de infecciones estomatológicas en asociación con un antibiótico de la familia de los macrólidos.

40 Sin embargo, el solicitante considera que el secnidazol podría utilizarse para simplificar el tratamiento de tales infecciones, debido a su larga vida media en el cuerpo, y el solicitante ha observado también que, no solo una dosis única de secnidazol presenta una relación riesgo-beneficio al menos equivalente al tratamiento de referencia actual, sino también, inesperadamente, la administración simultánea del antibiótico del grupo de los macrólidos también puede disminuir a 1 día en lugar de 3-4 días.

45 Por dosis única se entiende un único tratamiento de un día, con una ingesta o posiblemente dos ingestas.

La dosis única generalmente comprenderá de 1500 mg a 2500 mg, y preferentemente 2000 mg de secnidazol.

50 Por lo tanto, la invención se centra en el uso de secnidazol en asociación a un antibiótico del grupo de los macrólidos, con objeto de obtener una única unidad de fármaco o par de fármacos destinados al tratamiento oral de las infecciones estomatológicas.

55 Este antibiótico puede ser la espiramicina como en la asociación, ya de dominio público, comercializada bajo la marca comercial Rodogyl®, y en la cual nadie antes que el demandante tuvo la idea de sustituir el secnidazol por metronidazol, pese a que se sabe desde hace mucho tiempo que la vida media plasmática del secnidazol es mayor que la vida media del metronidazol. Por consiguiente, la mera similitud estructural no ha sido pues suficiente incentivo para el experto en la materia.

60 La ausencia de pruebas para esta sustitución es todavía mayor, ya que se había pensado en el uso de secnidazol en el tratamiento de afecciones dentales.

Por lo tanto, Drug Development and Industrial Pharmacy, 34: 1356-1367, 2008 - páginas 1356 a 1367) proporciona una evaluación del secnidazol formulado en un gel dento-oral para su administración directa en la bolsa periodontal.

65 Sin embargo, el uso previsto de acuerdo con el presente documento es:

- no oral (= sistémico) como se propone en la presente invención, sino local, y que es además un método que solamente puede aplicar un profesional sanitario la salud, no el propio paciente, ya que el gel debe inyectarse con jeringa en la bolsa periodontal,
- sin asociación del secnidazol con un antibiótico del tipo de los macrólidos, pero utilizándolo solo,
- 5 - sin precisar la duración del tratamiento o el número de inyecciones, todas las pruebas notificadas son pruebas in vitro [la única intervención en los pacientes (columna izquierda, pág. 1359) es un muestreo para el cultivo y prueba in vitro], y
- sin precisar la cantidad de secnidazol requerida para el tratamiento: el documento se limita a indicar que la concentración mínima de inhibición de los microorganismos evaluados es de 0,125 -5 g de secnidazol por ml de gel.

Este artículo de Drug Development and Industrial Pharmacy que describe solamente un gel para aplicación local y que contiene únicamente secnidazol no puede sugerir, por referencia implícita al tratamiento de la vaginosis (referencia citada, Gillis y Wiseman¹), la sustitución del secnidazol por metronidazol en la asociación citada en J. Clin. Periodontol 1994: 21: 595-600 con objeto de cambiar la duración del tratamiento de 3 días a 1 día, y de reducir considerablemente la cantidad de antibiótico.

¹ Gillis, J.C. & Wiseman, L.R. (1996) Secnidazole: A review of its antimicrobial, pharmacokinetics properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. Drugs, 51, 621-638.

20 AAPS PharmaSciTech , Vol. 9 , núm. 3 , septiembre de 2008 - páginas 878 a 884, cuyos autores son los mismos que los del artículo de Drug Development and Industrial Pharmacy analizado con anterioridad, repite al pie de la letra una parte de éste, sin embargo, la diferencia entre los dos es que en lugar de administrar el gel con una jeringa en la bolsa periodontal, los autores recomiendan la inserción de un implante creado *in situ* en dicha bolsa, implante que asocia el secnidazol con clorhidrato de doxiciclina.

25 La doxiciclina no es un macrólido sino una tetraciclina. El antibiótico asociado al secnidazol no pertenece a la misma categoría que los previstos en la invención. En cuanto a la referencia 12 citada en AAPS PharmaSciTech, con relación a la vida media del secnidazol, es exactamente la referencia que Gillis y Wiseman citaron en el artículo de Drug Development and Industrial Pharmacy: se refiere al tratamiento de la vaginosis.

30 En resumen, a excepción de la idea de asociar un antibiótico al secnidazol, el artículo de AAPS PharmaSciTech no proporciona más información que el artículo de Drug Development and Industrial Pharmacy, ya que el uso previsto de acuerdo con el artículo de AAPS PharmaSciTech es:

- 35 - no oral (= sistémico) como se propone en la presente invención, sino local, y además, es un método que solamente puede aplicar un profesional de la salud, no el propio paciente, ya que implica la creación in situ del implante en la bolsa periodontal,
- sin asociación del secnidazol a un antibiótico del tipo de los macrólidos, pero con un antibiótico del tipo de la tetraciclina,
- 40 - sin precisar la duración del tratamiento o el número de implantes, todas las pruebas notificadas son pruebas in vitro [la única intervención en los pacientes (columna izquierda, pág. 880) es un muestreo para el cultivo y prueba in vitro] (el artículo de AAPS PharmaSciTech no reivindica de ninguna manera que se hayan obtenido resultados in vivo: solo se indica en la página 883, columna derecha, final del 3^{er} párrafo, que la actividad es *prometedora*), y
- 45 - sin precisar la cantidad de secnidazol y antibiótico requeridas para el tratamiento.

Cuando se asocia al secnidazol en la indicación terapéutica y condiciones de la administración previstas (ingesta única), la espiramicina se utilizará en una dosis de aproximadamente 3.000.000 UI.

50 Sin embargo, preferentemente, como un antibiótico macrólido, la azitromicina se asociará al secnidazol, en una dosis entre 750 y 1500 mg, preferentemente 1000 mg.

Si comparamos con las cifras indicadas anteriormente para el Rodogyl®, el tratamiento oral propuesto por la invención consiste en la administración de una ingesta única (= solo un día), preferentemente de:

- 55 - 1000 mg de azitromicina (es decir, 1,34 veces la masa molar de este antibiótico macrólido), y
- 2000 mg de secnidazol

60 Como se puede ver, una cantidad de secnidazol bastante parecida a la cantidad de metronidazol permite no solamente reducir de 3 días a 1 día la duración del tratamiento, sino también dividir por 3 la cantidad de antibiótico administrado.

65 De acuerdo con la invención, el tratamiento puede administrarse en un día (en lugar de 3-4 días) durante el cual el paciente recibirá la dosis mencionada de secnidazol por vía oral y, ya sea una dosis única de aproximadamente 1000 mg de azitromicina, o, preferentemente, dos dosis de aproximadamente 500 mg de azitromicina.

El secnidazol y la dosis única (o primera dosis) de azitromicina se administrarán simultáneamente o a intervalos de tiempo muy cercanos, y la eventual segunda dosis de azitromicina 12 horas después de la primera dosis.

5 Preferentemente, el secnidazol se encuentra en forma de polvo, y se envasa en sobrecillos. La azitromicina también puede ser un polvo envasado en sobrecillos o comprimidos.

10 En caso de administración del antibiótico como una sola dosis diaria, idealmente los dos ingredientes activos deben agruparse en la misma forma farmacéutica oral y, en tal caso, el secnidazol en polvo y la azitromicina en polvo se mezclarán y envasarán en la misma bolsita, y el tratamiento consistirá en la ingestión del contenido de esta única bolsita.

Para llevar a cabo la invención, puede proponerse un kit, que incluye en un envase:

- 15 > una forma farmacéutica adaptada para la administración oral y que contiene de 1500 mg a 2500 mg, preferentemente 2000 mg de secnidazol, y de 750 mg a 1500 mg, preferentemente 1000 mg de azitromicina, y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o
- 20 > por una parte, una forma farmacéutica adaptada para la administración oral y que contiene de 1500 mg a 2500 mg, preferentemente 2000 mg de secnidazol, y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y, por otra parte, ya sea una unidad de una forma farmacéutica adaptada a la administración oral y que contiene 1000 mg de azitromicina y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o bien dos unidades de una forma farmacéutica adaptada a la administración oral y que contienen cada una de ellas de 500 mg de azitromicina y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Resulta evidente que es mucho más probable aplicar correctamente un tratamiento en un solo día, y por lo tanto que sea eficaz, en lugar del presente tratamiento en 3-4 días.

Además, un tratamiento más corto, utilizando antibióticos de tipo macrólido, genera menos gérmenes mutantes resistentes. Por último, podría pensarse que un tratamiento más corto genera un menor número de efectos indeseables.

30 La asociación según la invención se ha probado bajo las siguientes condiciones:

35 Los terceros molares pueden presentar, durante su erupción, manifestaciones inflamatorias locales denominadas pericoronaritis. En las formas agudas, las señales regionales y generales pueden estar asociadas (fiebre, adenopatía, trismo), así como también las complicaciones eventuales del tipo de celulitis por la difusión de la infección en los espacios anatómicos circundantes. Por consiguiente, se justifica la antibioterapia, asociada o no a un procedimiento quirúrgico y, como se ha indicado con anterioridad, la asociación espiramicina-metronidazol (Rodogyl® o su dosis doble alternativa Birodogyl®) se utiliza principalmente hasta ahora para este fin.

40 DB, dentista, que trata a pacientes con necesidades de curación urgentes, ha prescrito por sugerencia del solicitante y bajo confidencialidad, 2 g de secnidazol y 1 g de azitromicina en un día, en lugar de Birodogyl®. El 3^{er} día después del tratamiento determinó que habían desaparecido el edema, la llaga y el dolor, mientras que, basándose en las vidas medias del secnidazol y la azitromicina, de aproximadamente 25 horas y aproximadamente 20 horas, respectivamente, la duración de la eficacia del tratamiento antibiótico no superó las 25 horas, en lugar de las 96 horas requeridas en el caso de Birodogyl®.

Repitió el proceso en su consulta con aproximadamente una decena de sus pacientes y encontró los mismos resultados.

50 Este efecto es inesperado, ya que no está directamente relacionado con las vidas medias de los fármacos en la asociación.

55 Es evidente que la invención no se limita a la utilización de la espiramicina y la azitromicina como antibiótico, ya que el secnidazol puede estar asociado a cualquier antibiótico conveniente, activo contra los gérmenes responsables de las infecciones estomatológicas.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en el tratamiento por vía oral de infecciones dentales, que comprende secnidazol asociado con un antibiótico de la familia de los macrólidos, asociándose el secnidazol y el antibiótico en un medicamento unitario o presentándose en forma de un par de medicamentos.
- 5
2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el antibiótico se selecciona entre espiramicina y azitromicina.
- 10
3. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizada por que** se envasa en forma de un medicamento unitario o de dos medicamentos, que comprende
- 15
- en el primer caso, una forma farmacéutica para administración oral, que contiene de 1500 mg a 2500 mg, preferentemente 2000 mg de secnidazol, y de 750 mg a 1500 mg, preferentemente 1000 mg de azitromicina y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o
 - en el segundo caso, por una parte, una forma farmacéutica para administración oral, que contiene de 1500 mg a 2500 mg, preferentemente 2000 mg, de secnidazol, y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y, por otra parte, bien sea un elemento de una forma farmacéutica, adaptada a la administración oral y que contiene 1000 mg de azitromicina y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o bien dos
- 20
- elementos de una forma farmacéutica para la administración oral, conteniendo cada uno 500 mg de azitromicina y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.