

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 775**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/5395 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2010 PCT/US2010/040956**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO11003091**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2010 E 10732580 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2448587**

54 Título: **Composiciones que comprenden finafloxacina y métodos de tratamiento de infecciones oftálmicas, óticas y nasales**

30 Prioridad:

02.07.2009 US 222625 P

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

27.12.2018

73 Titular/es:

**MERLION PHARMACEUTICALS PTE., LTD.
(100.0%)
10 Raeburn Park, No. 02-08
Singapore 088702, SG**

72 Inventor/es:

**STROMAN, DAVID, W.;
CHOWHAN, MASOOD, A. y
APPELL, KENNETH, C.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 694 775 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 que comprenden finafloxacin y métodos de tratamiento de infecciones oftálmicas, óticas y nasales

5 **Referencia cruzada a la solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica prioridad bajo la Sección 119 del título 35 del U.S.C. a la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/222.625, presentada el 2 de julio de 2009.

10 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a una composición para su uso en el tratamiento de un trastorno ótico. La presente invención se refiere específicamente a tratar una infección ótica con una composición que comprende finafloxacin.

15

Antecedentes de la invención

La resistencia microbiana al tratamiento antimicrobiano convencional es un problema continuo para los profesionales médicos. Hasta que se venza el problema de la resistencia, se requiere un suministro continuo de nuevos tratamientos y terapias para tratar infecciones microbianas con el fin de mitigar el efecto de las mutaciones microbianas que convierten las terapias convencionales en menos eficaces o, en ciertos casos, en ineficaces. En particular, se está convirtiendo en un problema la resistencia a antibióticos de quinolona.

Se conocen los antibióticos de quinolona por tener propiedades antimicrobianas deseables. Por ejemplo, los compuestos de quinolona para su uso en el tratamiento de afecciones oftálmicas, óticas y nasales se desvelan en la patente de EE.UU. Nº 6.716.83. La finafloxacin se ha descrito como útil en el tratamiento de infecciones por *H. pylori*. Buissonniere et al., "Antimicrobial activity of a new fluoroquinolone, finafloxacin, against *H. Pylori* in comparison to levofloxacin" Helicobacter, Vol. 13(5):465, Oct. 2008; la patente de EE.UU. Nº 6.133.260 a Matzke et al. No se describen aplicaciones óticas de la finafloxacin.

25

Las infecciones óticas tales como la otitis externa aguda (OEA) y la otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT) se tratan preferentemente por composiciones antimicrobianas tópicas, ya que el uso de antimicrobianos orales conlleva el riesgo de efectos secundarios sistémicos, y puede dejar ocasionalmente de erradicar dichas infecciones con el posible desarrollo de cepas resistentes a fármacos. En los últimos años se ha observado un aumento continuo en cepas resistentes a quinolona de bacterias de *Staphylococcus* y *Pseudomonas*, las causas más comunes de las infecciones óticas. En algunas áreas, más de la mitad de las cepas de *Pseudomonas* aisladas de infecciones óticas son resistentes a quinolona. Véase Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Snow, J. et al., página 194, (2009). Además, el oído externo generalmente es un entorno ácido debido a la presencia de cerumen. Existe, por consiguiente, una necesidad de composiciones tópicas adicionales para el tratamiento de infección ótica que sean eficaces a pH bajo.

30

El documento WO 01/89496 A2 desvela composiciones farmacéuticas para tratar infecciones óticas que comprenden antibióticos de quinolona, tales como ciprofloxacina, moxifloxacina y ofloxacina. En el resumen F1-2045 de la 48ª Reunión Anual de ICAAC/46ª Reunión Anual de IDSA, Washington, DC, 25-28 de octubre de 2008, se describe un aumento de la actividad de finafloxacin con respecto a ciprofloxacina a pH ligeramente ácido. Se describe un efecto similar en Drugs in the Future, 2009, 34(6):451-457; resumen F1-2049 de la 48ª Reunión Anual de ICAAC/46ª Reunión Anual de IDSA, Washington, DC, 25-28 de octubre de 2008; resumen C1-1358 de la 49ª de ICAAC, San Francisco, CA, 12-15 de septiembre de 2009 y resumen A1-1940 de la 49ª de ICAAC, San Francisco, CA, 12-15 de septiembre de 2009.

45

Joseph E. Dohar: "Ear drops for otorrhea", 2004, Advanced Therapy of Otitis Media, páginas 246-249, y Floyd B. Goffin in New England Journal of Medicine, vol. 268, Nº 6, páginas 287-289, describen que en el tratamiento de la otitis el pH es favorable para la terapia.

50

Breve resumen de la invención

55

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de infecciones óticas que comprenden finafloxacin. En realizaciones preferidas, dichas composiciones son para su uso en el tratamiento de infecciones óticas causadas por diversas especies bacterianas. Las composiciones de finafloxacin preferidas tienen un pH ácido que proporciona elevada eficacia antimicrobiana.

60

Las composiciones usadas en la presente invención son útiles en el tratamiento de infecciones óticas agudas, particularmente las del canal del oído externo tales como otitis externa aguda (OEA) y otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT). Debido a la presencia de cerumen, el entorno del oído externo es generalmente de pH ácido. Los presentes inventores han encontrado inesperadamente que, cuando se probó a pH ácido, las composiciones que comprenden finafloxacin son generalmente más eficaces que otras composiciones de quinolona contra microbios comúnmente encontrados en las infecciones óticas. Las composiciones de finafloxacin

65

usadas en la presente invención también tienen baja posibilidad de toxicidad al oído interno cuando se usan para el tratamiento tópico de infecciones del oído externo. Las composiciones usadas en la presente invención son, por consiguiente, muy aptas para el tratamiento tópico de infecciones óticas.

5 Ciertas composiciones de finafloxacina proporcionan actividad antimicrobiana potenciada y se pueden usar para tratar infecciones resultantes de microbios resistentes a quinolona. Se cree que dicha actividad potenciada resulta de una combinación de la elevada potencia y mejores características de penetración de la finafloxacina con respecto a otros antibióticos.

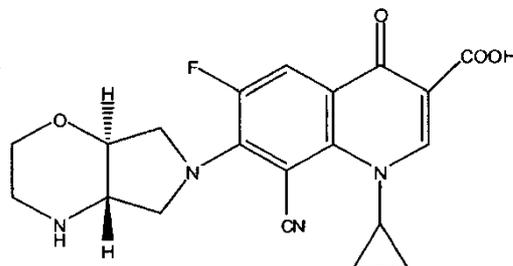
10 El anterior breve sumario describe ampliamente las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Características y ventajas técnicas adicionales se describirán en la descripción detallada de la invención que sigue. Las novedosas características que se cree que son características de la invención se entenderán mejor a partir de la descripción detallada de la invención cuando se considera a propósito de cualquier figura adjunta. Sin embargo, las figuras en el presente documento se proporcionan previstas para ayudar a ilustrar la invención o ayudar con el desarrollo de un entendimiento de la invención, y no pretenden ser definiciones del alcance de la invención.

Breve descripción de los dibujos

20 Se puede adquirir un entendimiento más completo de la presente invención y sus ventajas con referencia a la siguiente descripción, tomada conjuntamente con las figuras del dibujo adjunto en el que números de referencia similares indican características similares y en el que:
Las FIGURAS 1a-1d son diagramas de barras que presentan los resultados de un modelo de cobaya de infección ótica.

25 **Descripción detallada de la invención**

Las composiciones usadas según la presente invención comprenden finafloxacina. La finafloxacina (ácido 8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(4aS,7aS)-hexahidropirrollo[3,4-b]-1,4-oxazin-6(2H)-il]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico) tiene la siguiente estructura:



35 Una sal preferida es el monoclóhidrato de finafloxacina. También se prefiere la finafloxacina diaestereomérica y enantioméricamente pura para su uso en las realizaciones de la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "finafloxacina" pretende englobar finafloxacina y sus sales, derivados, enantiómeros o hidratos farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica y se refiere a composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas farmacéuticas que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable como se ha determinado por un experto habitual en la técnica.

45 La finafloxacina y sus derivados se pueden sintetizar según los métodos descritos en la patente de EE.UU. N° 6.133.260 a Matzke et al.

Las composiciones usadas en la invención se dirigen particularmente hacia el tratamiento de sujetos mamíferos y humanos que tienen o están en riesgo de tener una infección microbiana de tejido. Se hace referencia a las infecciones microbianas de tejido que se pueden tratar o prevenir según el método de la presente invención en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007" 37ª Edición (Antimicrobial Therapy, Inc.). Las infecciones microbianas de tejido particulares que pueden ser tratables por las realizaciones de la presente invención incluyen las infecciones causadas por bacterias, protozoos, hongos, levadura, esporas y parásitos. La presente invención también se refiere particularmente a composiciones antimicrobianas para su uso en el tratamiento de infecciones óticas.

55 Las infecciones de tejido ótico se pueden tratar por las realizaciones de la presente invención. Ejemplos de afecciones óticas que se pueden tratar con las composiciones usadas en la presente invención incluyen otitis externa y otitis media aguda (donde la membrana timpánica se ha roto o se han implantado tubos de

timpanostomía).

Las realizaciones de la presente invención también se pueden usar profilácticamente para prevenir la infección de un tejido por un agente infeccioso. En tales realizaciones, un tejido en riesgo de infección se pone en contacto con una composición usada en la presente invención.

En realizaciones particulares, una composición usada en la presente invención se administra una vez al día. Sin embargo, las composiciones usadas en la presente invención también se pueden formular para administración a cualquier frecuencia de administración, que incluye una vez a la semana, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, ocho veces al día, cada hora, o cualquier frecuencia mayor. Dicha frecuencia de dosis también se mantiene durante una duración de tiempo variable dependiendo de la pauta terapéutica. La duración de una pauta terapéutica particular puede variar desde dosificación de una vez hasta una pauta que se prolonga durante meses o años. Un experto habitual en la materia estaría familiarizado con la determinación de una pauta terapéutica para una indicación específica que incorpora una cantidad farmacéuticamente eficaz de finafloxacina o una composición de la misma. La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" es un término reconocido en la técnica, y se refiere a una cantidad de un agente que, cuando se incorpora en una composición farmacéutica usada en la presente invención, produce cierto efecto deseado a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o agente infeccioso que se trata, la composición particular que se administra, o la gravedad de la enfermedad o el agente de infección.

Además de la finafloxacina, las composiciones usadas en la presente invención comprenden opcionalmente uno o más excipientes. Los excipientes comúnmente usados en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes de tamponamiento, tensioactivos y antioxidantes. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes potenciadores del bienestar, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes. Se puede usar cualquiera de varios excipientes en las composiciones usadas en la presente invención que incluyen agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes C1-C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden desde 0,5 hasta 5 % de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales, tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenina, agar y goma arábiga, derivados de almidón, tales como acetato de almidón e hidroxipropilalmidón, y también otros productos sintéticos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, poli(óxido de etileno), preferentemente ácido poliacrílico reticulado y mezclas de estos productos. En realizaciones preferidas, la concentración del (de los) excipiente(s) es, normalmente, de 1 a 100 veces la concentración de finafloxacina y el (los) excipiente(s) se seleccionan basándose en su inercia hacia la finafloxacina.

Los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, manitol, cloruro sódico, glicerina, sorbitol y similares. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos y no iónicos, aunque se prefieren los tensioactivos no iónicos, RLM 100, cetilestearyl éteres de POE 20 tales como Procol® CS20 y poloxámeros tales como Pluronic® F68. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfitos, ascorbatos, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT).

Las composiciones expuestas en el presente documento pueden comprender uno o más conservantes. Ejemplos de dichos conservantes incluyen éster de ácido p-hidroxibenzoico, sales de alquil-mercurio de ácido tiosalicílico, tales como tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, perborato de sodio, clorito de sodio, parabenos tales como metilparabeno o propilparabeno, alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o feniletanol, derivados de guanidina tales como polihexametilbenbiguanida, perborato de sodio o ácido sórbico. En ciertas realizaciones, la composición se puede autoconservar, que no requiere agentes de conservación.

En algunas realizaciones, las composiciones expuestas en el presente documento tienen una viscosidad de 0,5-100 cps, preferentemente 0,5-50 cps, y lo más preferentemente 1-20 cps. Esta viscosidad relativamente baja asegura que el producto sea cómodo, no cause enturbiamiento y sea fácilmente procesado durante las operaciones de fabricación, transferencia y llenado.

Para tratar eficazmente diversas infecciones microbianas y para minimizar los efectos secundarios, la actividad antimicrobiana de una composición se debe maximizar de manera que se use una cantidad mínima de principio activo. La actividad de las composiciones antimicrobianas usadas en la presente invención generalmente es el resultado del propio agente antimicrobiano; los componentes de composición distintos de la finafloxacina normalmente causan poco efecto.

También se contempla que pueden variar las concentraciones de los componentes que comprenden las composiciones usadas en la presente invención. Las realizaciones particularmente preferidas tienen una concentración de finafloxacina de 0,1 % a 0,5 % p/v, y las preferidas son realizaciones que tienen una concentración de finafloxacina de aproximadamente 0,3 % a 0,4 % p/v. Un experto habitual en la técnica entendería que las concentraciones pueden variar dependiendo de la adición, sustitución y/o retirada de componentes en una

composición dada.

Las composiciones preferidas se preparan usando un sistema de tamponamiento que mantiene la composición a un pH de aproximadamente 3 a un pH de aproximadamente 8,0 y preferentemente desde 5,0 hasta 7,5. Las composiciones óticas particularmente preferidas tienen un pH de 5,0 a 6,0 y las composiciones óticas más preferidas tienen un pH de aproximadamente 5,9. En ciertas realizaciones, se prefieren las composiciones tópicas que tienen un pH fisiológico que se corresponde con el tejido al que se aplicará o dispensará la composición.

En los usos expuestos en el presente documento, la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que incluye finafloxacin puede ser por cualquier método conocido para los expertos habituales en la técnica.

Por ejemplo, la composición se puede administrar por vía local, tópica, intradérmica, intralesional, intranasal, subcutánea, oral, por inhalación, por inyección, por perfusión localizada bañando las células diana directamente, mediante un catéter, o mediante lavado.

Las composiciones usadas en la presente invención también pueden comprender un agente antiinflamatorio. Las composiciones usadas en la presente invención también pueden contener uno o más agentes antiinflamatorios. Los agentes antiinflamatorios utilizados en la presente invención se clasifican ampliamente como esteroideos o no esteroideos. Los agentes antiinflamatorios esteroideos preferidos son glucocorticoides. Los glucocorticoides para uso oftálmico, ótico o nasal incluyen dexametasona, loteprednol, rimexolona, prednisolona, fluorometolona, hidrocortisona, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolida, triamcinolona y budesonida.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos son: inhibidores de la prostaglandina H sintetasa (Cox I o Cox II), también denominados inhibidores de ciclooxigenasa de tipo I y tipo II, tales como diclofenaco, flurbiprofeno, ketorolaco, suprofen, nepafenaco, amfenaco, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, bromfenaco, ketoprofeno, meclofenamato, piroxicam, sulindaco, ácido mefanámico, diflusinal, oxaprozina, tolmetina, fenoprofeno, benoxapropeno, nabumetoma, etodolaco, fenilbutazona, aspirina, oxifenbutazona, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam y carprofeno; inhibidores selectivos de ciclooxigenasa de tipo II, tales como NS-398, vioxx, celecoxib, P54, etodolaco, L-804600 y S-33516; antagonistas de PAF, tales como SR-27417, A-137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant y modipafant; inhibidores de PDE IV, tales como ariflo, torbafilina, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfilina, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004 y roflumilast; inhibidores de la producción de citocinas, tales como inhibidores del factor de transcripción de NF.kappa.B; u otros agentes antiinflamatorios conocidos para aquellos expertos en la técnica.

Las concentraciones de los agentes antiinflamatorios contenidos en las composiciones usadas en la presente invención variarán basándose en el agente o agentes seleccionados y el tipo de inflamación que está tratándose. Las concentraciones serán suficientes para reducir la inflamación en los tejidos óticos dirigidos tras la administración tópica de las composiciones a los tejidos. Dicha cantidad se denomina en el presente documento "una cantidad eficaz antiinflamatoria". Las composiciones usadas en la presente invención contendrán normalmente uno o más agentes antiinflamatorios en una cantidad de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1,0 % en peso.

También se contemplan diversas técnicas de administración ótica. En realizaciones particulares, la composición se puede administrar directamente al canal del oído (por ejemplo: gotas óticas tópicas o pomadas; dispositivos de liberación lenta en el oído o implantados adyacentes al oído). Las vías de administración local incluyen vías de inyección intramuscular ótica, a la cavidad intratimpánica e intracocleares para las composiciones. Se contempla además que ciertas composiciones usadas en la invención se pueden formular en insertos intraóticos o dispositivos de implante. Por ejemplo, la administración de las composiciones se puede llevar a cabo por inyección asistida por endoscopia (que incluye endoscopia asistida por láser para hacer la incisión en la membrana timpánica) en la cavidad timpánica como se expone, por ejemplo, en Tsue et al., Amer. J. Otolaryngology, Vol. 16(3):158-164, 1995; Silverstein et al., Ear Nose Throat, Vol. 76:674-678, 1997; Silverstein et al., Otolaryngol Head Neck Surg, Vol. 120:649-655, 1999. La administración local también se puede lograr por inyección a través de la membrana timpánica usando una aguja fina (registro de EMG), a través del uso de un catéter permanente colocado a través de una incisión de miringotomía, e inyección o infusión a través de la trompa de Eustaquio por medio de un pequeño catéter tubal. Además, las composiciones se pueden administrar al oído interno colocando Gelfoam o absorbente similar y producto adherente impregnado con las composiciones contra la ventana de la ventana del oído medio/interno o estructura adyacente con debida discreción y cuidado por un profesional clínico experto. Se pueden usar diversos otros dispositivos para administrar las composiciones al compartimento afectado del oído; por ejemplo, mediante catéter o como se ejemplifica en la patente de EE.UU. N° 5.476.446 que proporciona un aparato multifuncional específicamente diseñado para su uso en el tratamiento y/o diagnóstico del oído interno del sujeto humano. Véase también la patente de EE.UU. N° 6.653.279 para otros dispositivos para este fin.

Ejemplos

Los Ejemplos 1-7 a continuación se prepararon según realizaciones de la presente invención.

5 **Ejemplo 1**

| Componente | % p/v |
|-----------------|------------|
| Finafloxacina | 0,1 a 1,0 |
| Acetato sódico | 0,03 |
| Ácido acético | 0,04 |
| Manitol | 4,60 |
| EDTA | 0,05 |
| Agua purificada | c.s. 100 % |

Ejemplo 2

| Componente | % p/v |
|----------------------|---------------|
| Finafloxacina | 0,10 a 1,0 |
| Ácido cítrico | 0,2 |
| Citrato de sodio | 0,1 |
| Cloruro sódico | 0,7* |
| Hidróxido sódico/HCl | Ajustar el pH |
| Agua purificada | c.s. 100 % |

10

Ejemplo 3

| Componente | % p/v |
|-----------------|---------------|
| Finafloxacina | 0,10 a 1,0 |
| Ácido bórico | 1,0 |
| Manitol | 3,0* |
| Trometamina/HCl | Ajustar el pH |
| Agua purificada | c.s. 100 % |

Ejemplo 4

15

| Componente | % p/v |
|---------------------|---------------|
| Finafloxacina | 0,10 a 1,0 |
| Ácido bórico | 1,0 |
| Manitol | 3,0* |
| Hidroxietilcelulosa | 0,5 |
| Trometamina/HCl | Ajustar el pH |
| Agua purificada | c.s. 100 % |

Ejemplo 5

| Componente | % p/v |
|-----------------|---------------|
| Finafloxacina | 0,10 a 1,0 |
| Ácido bórico | 1,0 |
| Manitol | 3,0* |
| Carbopol | 0,3 |
| Trometamina/HCl | Ajustar el pH |
| Agua purificada | c.s. 100 % |

20

Ejemplo 6

| Componente | % p/v |
|-------------------------------------|---------------|
| Finafloxacina | 0,33 |
| Cloruro de magnesio (hexahidratado) | 0,3 |
| Acetato sódico (trihidratado) | 0,68 |
| Manitol | 2,5 |
| Cloruro de benzalconio | 0,01 |
| Hidróxido sódico/ácido clorhídrico | Ajustar el pH |
| Agua purificada | c.s. 100 % |

Ejemplo 7

| Componente | % p/v |
|---|---------------|
| Finafloxacina | 0,10 a 1,0 |
| Cloruro de cinc | 0,3-1,0 |
| Fosfato de sodio (anhidro) | 0,3-0,7 |
| Cloruro sódico | 0,7* |
| Hidróxido sódico/HCl | Ajustar el pH |
| Agua purificada | c.s. 100 % |
| *osmolalidad ajustada desde 200 hasta 350 mOSM/kg | |

Ejemplo 8 - Estudios de eficacia antimicrobiana *in vitro*

5

Se comparó una composición de finafloxacina a pH 5,8 con composiciones de ciprofloxacina (pH 5,8) y ofloxacina (pH 5,8 y pH 7) usando pruebas de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* estándares (M07-08 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Norma aprobada – Octava Edición (Enero de 2009, Clinical and Laboratory Standards Institute), incorporado en el presente documento como referencia). Se

10

determinaron las concentraciones mínimas inhibitoras (CMI₅₀) usando organismos de ensayo Gram-positivos y Gram-negativos comúnmente encontrados en infecciones óticas y oftálmicas. La CMI₅₀ fue la concentración de antibiótico más baja que previno el crecimiento del organismo de ensayo, como se determinó visualmente por una falta de turbidez.

15

Los resultados del experimento se presentan a continuación en la Tabla 1 (organismos Gram-positivos) y la Tabla 2 (organismos Gram-negativos). Las composiciones de finafloxacina mostraron concentraciones de CMI₅₀ más bajas para todos los organismos Gram-positivos ensayados en comparación con las composiciones de ciprofloxacina y ofloxacina.

20

TABLA 1 - Bacterias Gram-positivas

| Organismo | Finafloxacina a pH 5,8 CMI ₅₀ (µg/ml) | Ciprofloxacina a pH 5,8 CMI ₅₀ (µg/ml) | Ofloxacina a pH 5,8 CMI ₅₀ (µg/ml) | Ofloxacina a pH 7 CMI ₅₀ (µg/ml) |
|--|---|--|--|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> - Resistente a ciprofloxacina (N=12) | 4 | 128 | 64 | 32 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> - Sensible a ciprofloxacina (N=8) | 0,016 | 1 | 1 | 0,25 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> - Resistente a ciprofloxacina (N=12) | 2 | 128 | 32 | 16 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> - Sensible a ciprofloxacina (N=8) | 0,016 | 0,5 | 1 | 0,25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (N=10) | 0,25 | 1 | 2 | 1 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (N=10) | 8 | 128 | 16 | 128 |

TABLA 2 - Bacterias Gram-negativas

| Organismo | Finafloxacina a pH 5,8 CMI ₅₀ (µg/ml) | Ciprofloxacina a pH 5,8 CMI ₅₀ (µg/ml) | Ofloxacina a pH 5,8 CMI ₅₀ (µg/ml) | Ofloxacina a pH 7 CMI ₅₀ (µg/ml) |
|---|---|--|--|--|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Resistente a ciprofloxacina (N=11) | 16 | 64 | 256 | 64 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Sensible a ciprofloxacina (N=14) | 1 | 1 | 4 | 2 |
| <i>Pseudomonas otitidis</i> (N=10) | 0,125 | 0,25 | 1 | 0,25 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (N=10) | 0,008 | 0,016 | 0,031 | 0,031 |
| <i>Escherichia coli</i> (N=10) | 4 | 256 | 512 | 16 |
| <i>Proteus mirabilis</i> (N=10) | 0,25 | 0,125 | 0,5 | 0,125 |

Ejemplo 9 - Modelo de otitis externa aguda (OEA) *in vivo*

25

Se compararon composiciones de ensayo de finafloxacina (0,3 %, 0,03 % y 0,003 %) con composiciones de ofloxacina (0,3 % y 0,03 %) y ciprofloxacina (CILOXAN®, Alcon Laboratories, Inc (0,3 % de clorhidrato de ciprofloxacina), 0,03 % y 0,003 %) en un modelo de cobaya de otitis externa aguda (OEA) usando *Pseudomonas aeruginosa*. Se erosionaron ligeramente los oídos de la cobaya y se instilaron con 200 µl de cultivo bacteriano (10⁸ UFC) de *P. aeruginosa* en cada oído. Los oídos se levaron con solución salina y se sembraron en medio de aislamiento de *Pseudomonas*. Las FIGURAS 1a-1d resumen los resultados de estos estudios.

30

5 Como se muestra en la Figura 1a, una composición al 0,3 % de finafloxacina produjo la erradicación casi completa de *Pseudomonas* usando dos dosis separadas de la composición de prueba. Las composiciones de finafloxacina de concentración más baja (0,03 % y 0,003 %) aún lograron reducciones muy sustanciales de 5-6 logaritmos de *Pseudomonas* en el modelo. En los ensayos resumidos en la Figura 1a, la finafloxacina se comportó tan bien como la ciprofloxacina. La finafloxacina también se comparó con composiciones de ofloxacina y ciprofloxacina en estudios de dosis única. La FIGURA 1b muestra que una composición al 0,3 % de finafloxacina produjo la erradicación casi completa de *Pseudomonas* en el estudio de dosis única. Usando una composición de concentración más baja (0,03 %, mostrada en la Figura 1c), la finafloxacina alcanzó una reducción logarítmica de 4 UFC en el estudio de dosis única. En este estudio, la composición de finafloxacina se comportó tan bien como la composición de ciprofloxacina y mejor que la composición de ofloxacina. La FIGURA 1d demuestra que el uso de conservante (BAC) en composiciones al 0,03 % y 0,3 % de finafloxacina no afecta la eficacia de la finafloxacina contra *Pseudomonas* en comparación con las composiciones autoconservadas.

15 Ejemplo 10 - Estudio de ototoxicidad *in vivo*

La Tabla 3 a continuación presenta los resultados de la prueba de toxicidad realizada en dos modelos animales (chinchilla y conejo). Las composiciones de finafloxacina probadas no demostraron irritación del oído interno o externo en los modelos animales utilizados.

20

TABLA 3

| Especie | Posología | Grupos de tratamiento | Resultados |
|------------|--|--|--|
| Chinchilla | 0,5 ml de dosis única con observaciones prolongadas 72 horas | <ul style="list-style-type: none"> • Vehículo pH 5,5 (sin Mg o Zn) • Vehículo con 0,13 % de ZnCl₂ • 0,3% de finafloxacina y 0,13 % de ZnCl₂ • Vehículo con 0,13 % de MgCl₂ • 0,3 % de finafloxacina con 0,13 % de MgCl₂ | Ninguna indicación de toxicidad del oído interno en ningún vehículo para los grupos de finafloxacina |
| Conejo | 0,2 ml <i>bid</i> durante 7 días seguido por observaciones de 7 días | <ul style="list-style-type: none"> • Solución salina • Vehículo pH 5,7 (0,3 % de Mg y BAC en todos) • Vehículo pH 7,5 • 0,3 % de finafloxacina pH 5,7 • 0,3 % de finafloxacina pH 7,5 • 0,6 % de finafloxacina pH 7,5 • 1,0 % de finafloxacina pH 7,5 | Ninguna indicación de toxicidad del oído externo significativa con finafloxacina |

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende finafloxacina para su uso en el tratamiento de una infección ótica.
- 5 2. Una composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha infección es otitis externa aguda u otitis media aguda con tubos de timpanostomía.
3. Una composición para su uso según la reivindicación 1 que comprende finafloxacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una concentración del 0,1 al 1,0 % p/v, preferentemente a una concentración del 0,1 al
10 0,5 % p/v, lo más preferentemente a una concentración del 0,3 al 0,4 % p/v.
4. Una composición para su uso según la reivindicación 1, teniendo dicha composición un pH de 5,0 a 7,5.
5. Una composición para su uso según la reivindicación 1, teniendo dicha composición un pH de 5,0 a 6,0.
15
6. Una composición para su uso según la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición además un agente antiinflamatorio.
7. Una composición ótica tópica que comprende finafloxacina para su uso en el tratamiento de otitis externa aguda u
20 otitis media aguda con tubos de timpanostomía, que comprende:

instilar dicha composición en el canal del oído externo de un sujeto.
8. Una composición para su uso según la reivindicación 7, teniendo dicha composición una concentración de
25 finafloxacina del 0,3 al 0,4 % p/v y un pH del 5,0 al 6,0.
9. Una composición para su uso según la reivindicación 8, comprendiendo dicha composición además cloruro de magnesio a una concentración del 0,3 al 1,0 % p/v.

Fig. 1a

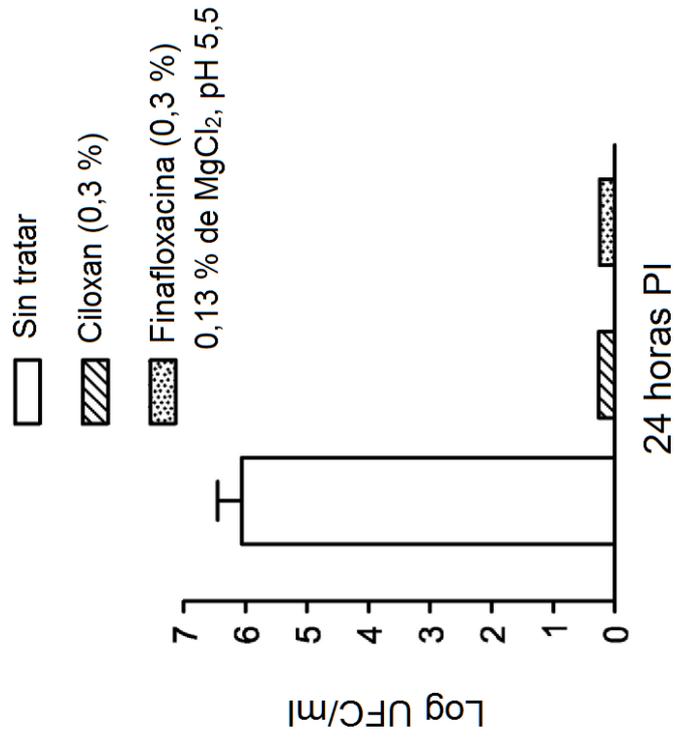
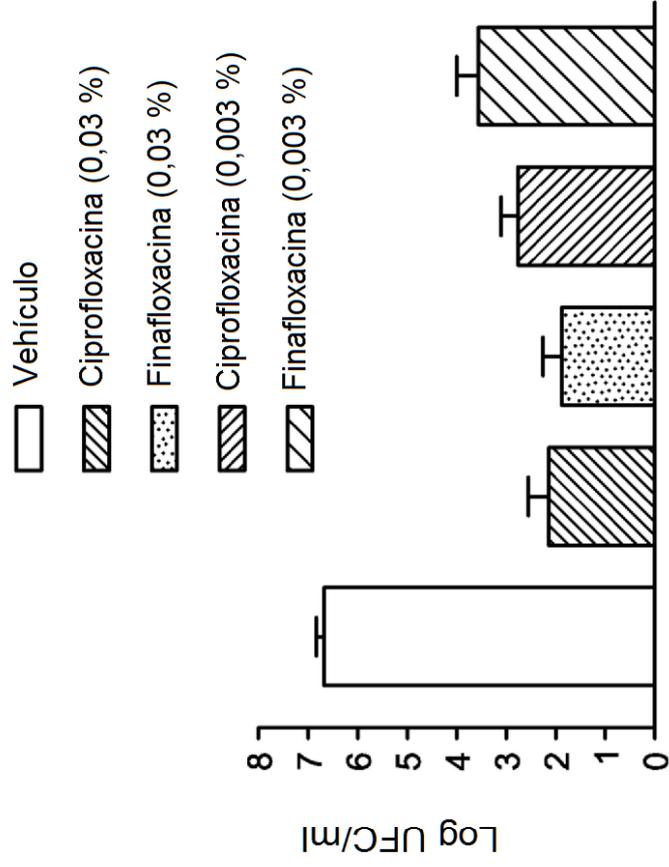


Fig. 1b

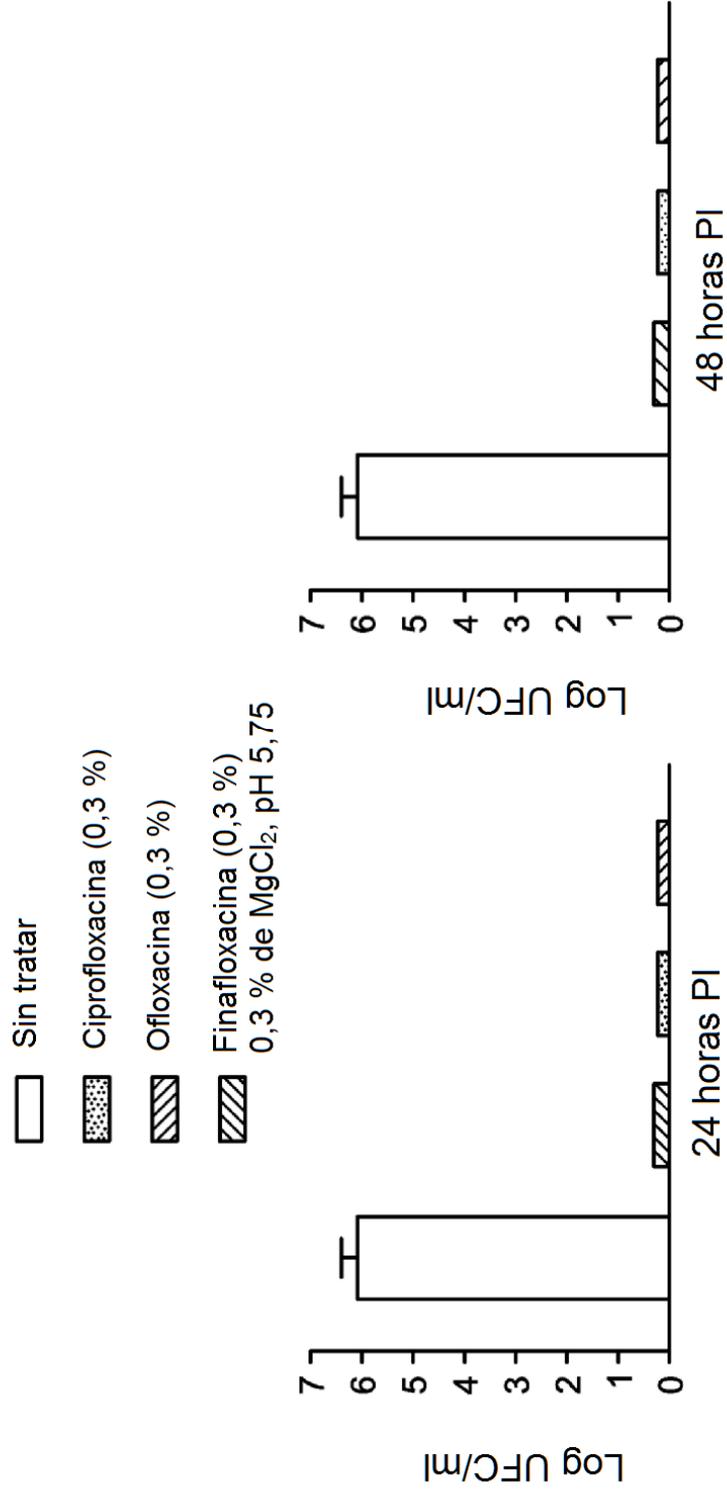


Fig. 1c

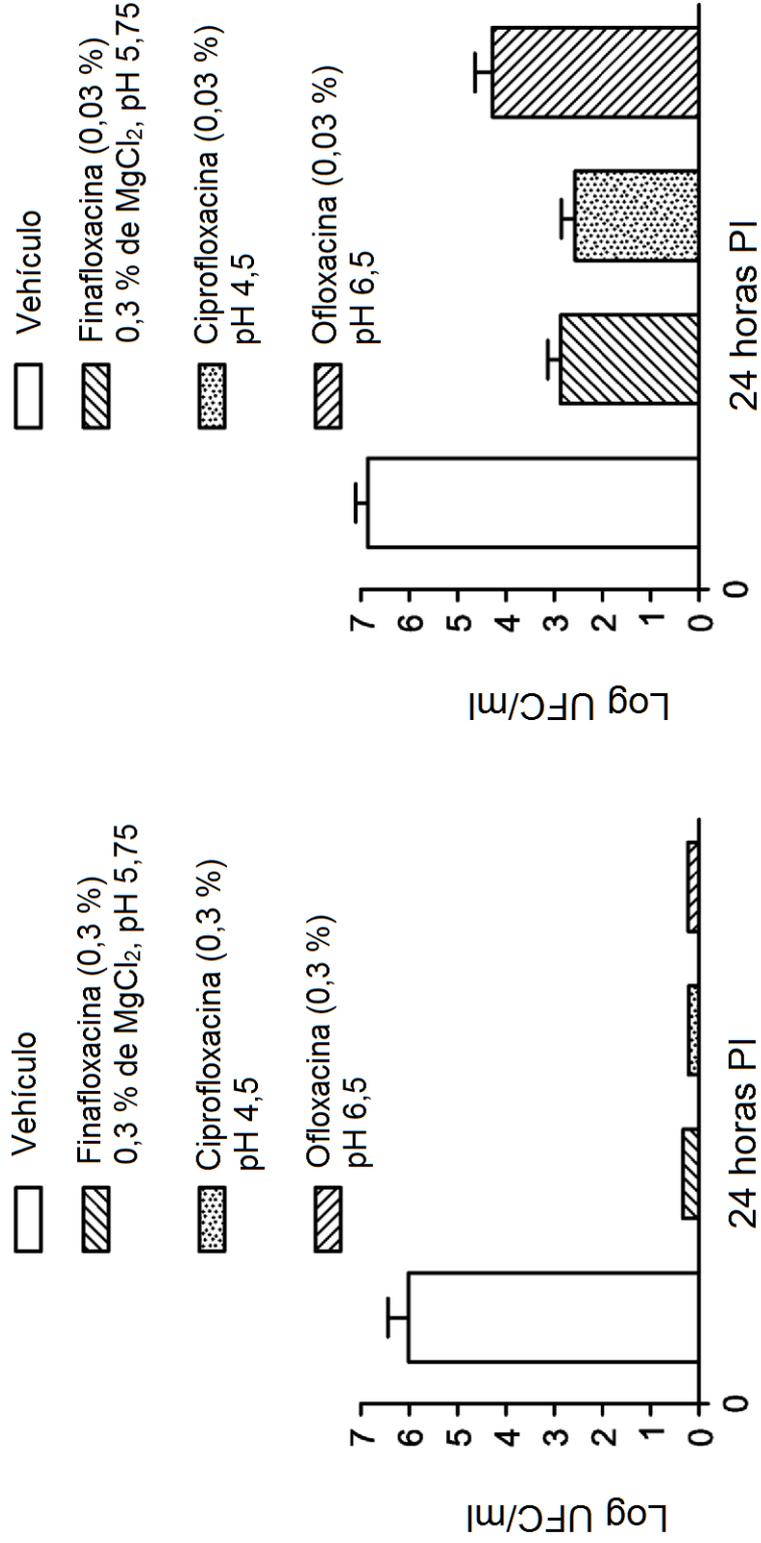


Fig. 1d

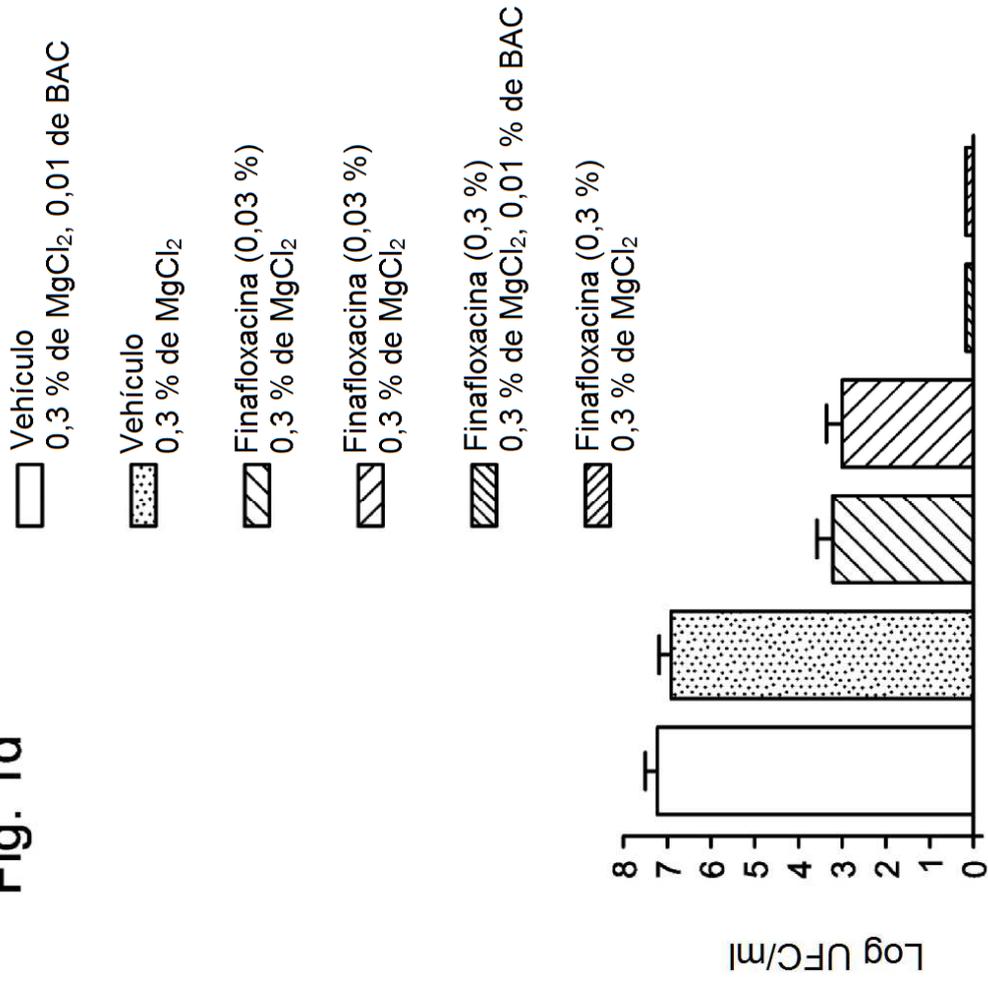


Fig. 2

Cámaras de perfusión de la córnea ex vivo
Acumulación de cámaras endoteliales
desde soluciones 0,01 mM a pH 7,3

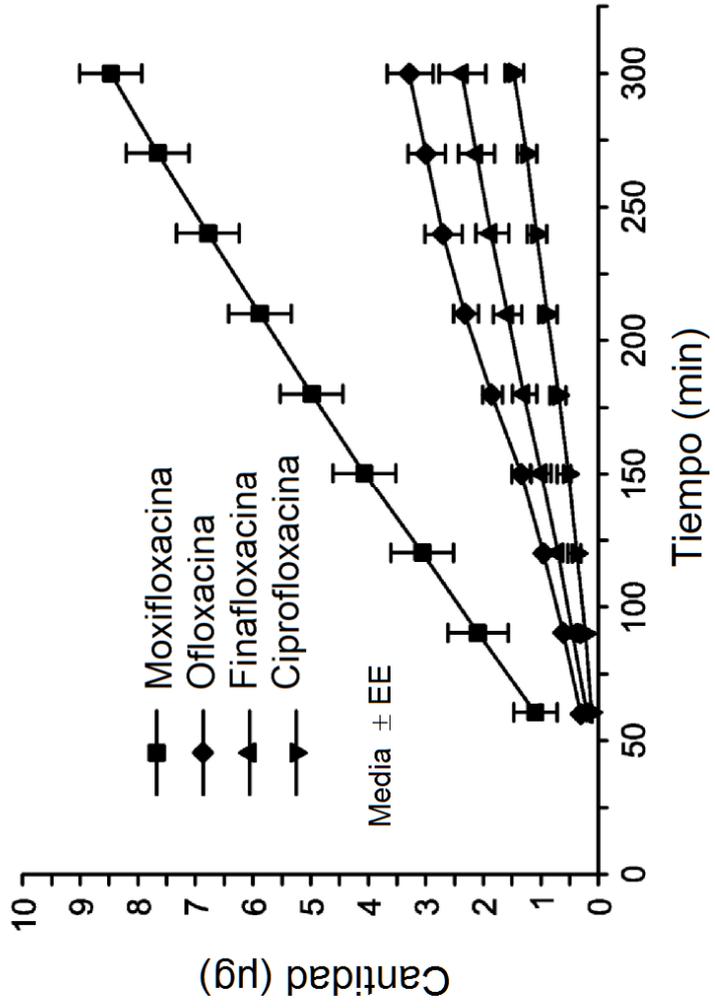


Fig. 3

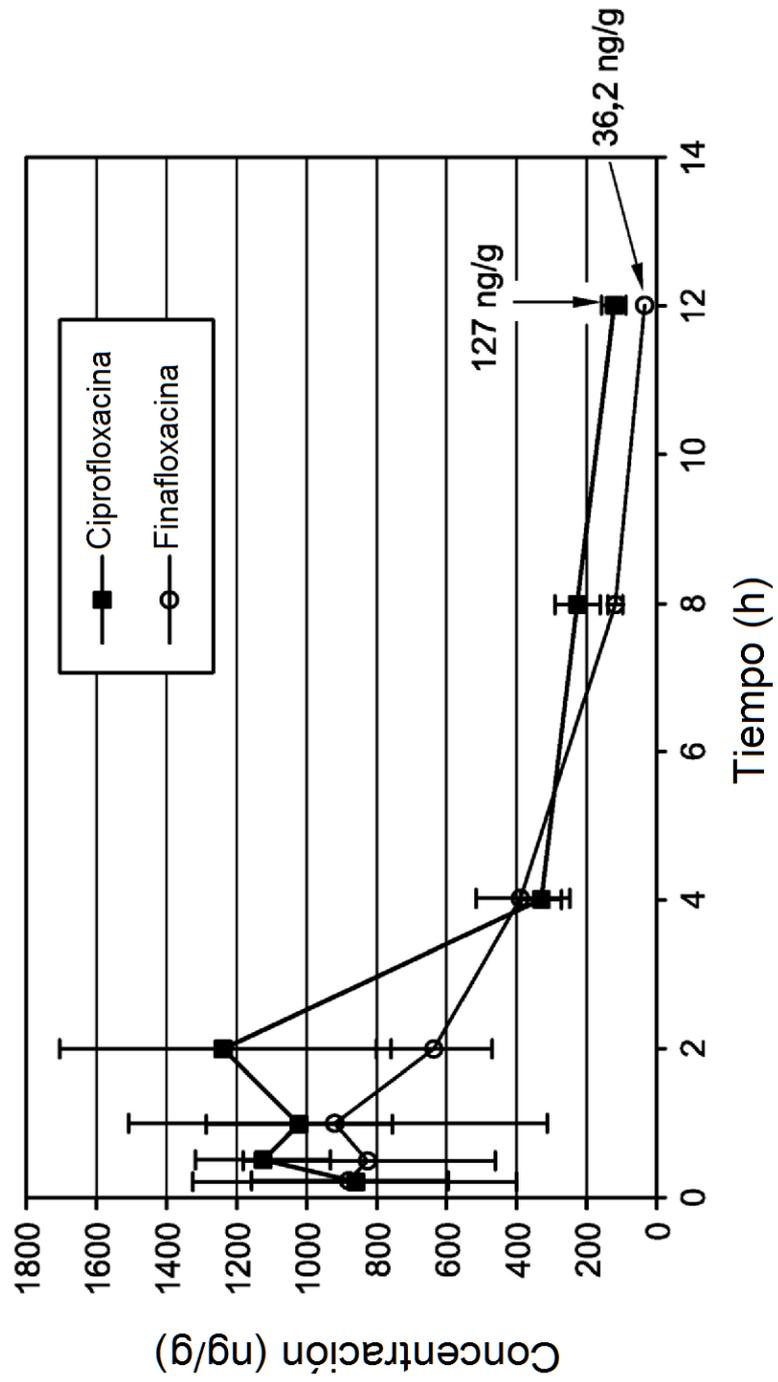


Fig. 4

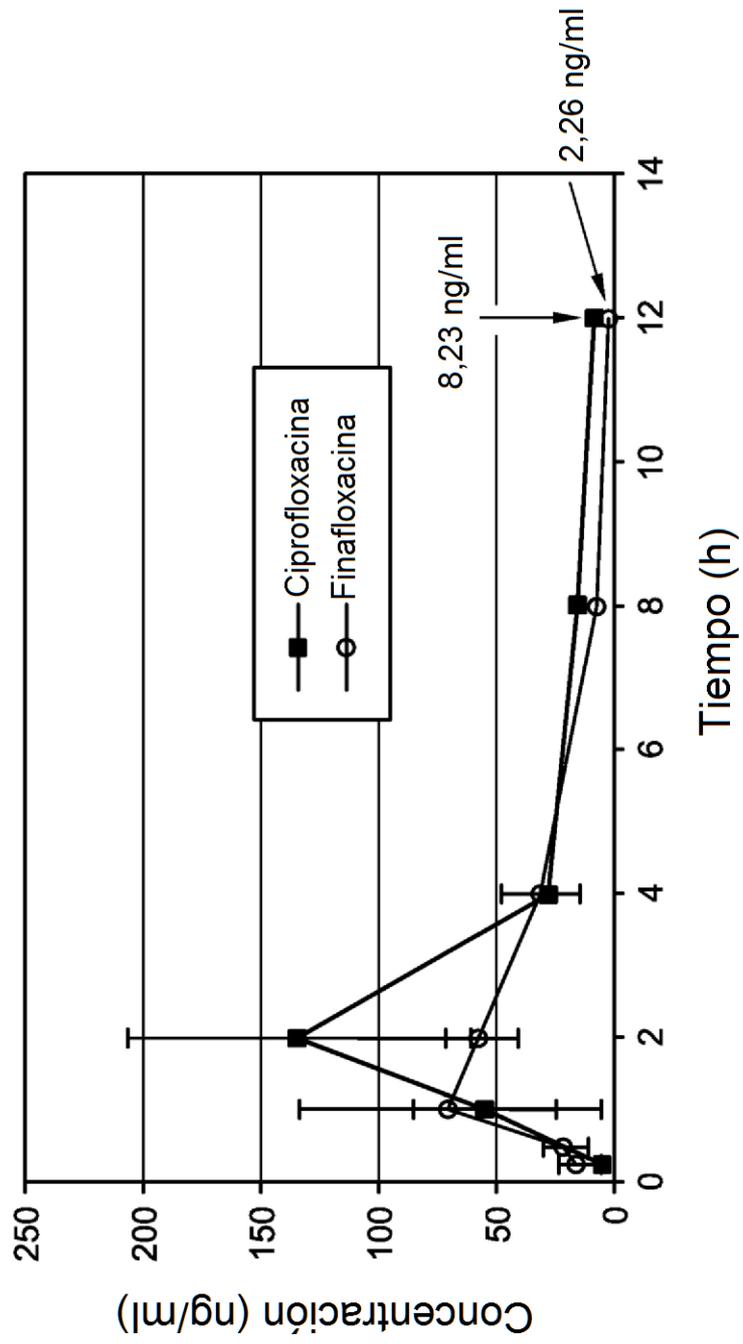


Fig. 5

