

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 965**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2015 PCT/IB2015/058660**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2016 WO16110754**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2015 E 15797454 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 3242667**

54 Título: **Finafloxacina para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto urinario**

30 Prioridad:

06.01.2015 DE 102015100068

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2024

73 Titular/es:

**MERLION PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)
Robert-Rössle-Strasse 10
13125 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BENTLEY, CHRISTINE;
FISCHER, CARSTEN;
LÜCKERMANN, MARK;
VENTE, ANDREAS y
WOHLERT, SVEN-ERIC**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 981 965 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

Finafloxacina para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto urinario

5 Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere al uso de regímenes mejorados para la administración de finafloxacina para el tratamiento de infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas y complicadas y pielonefritis.

10 La finafloxacina es una fluoroquinolona novedosa y combina características esenciales requeridas para tratar con éxito infecciones bacterianas: buena actividad contra patógenos grampositivos, gramnegativos y anaeróbicos. La finafloxacina (Denominación Común Internacional, DCI) es un antibiótico de la clase de los ácidos carboxílicos de quinolona de la siguiente fórmula: Ácido (-)-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(4aS,7aS)- hexahidropirrol[3,4-b]-1,4-oxazin-6(2H)-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. La finafloxacina se ha descrito como útil en el tratamiento de
15 infecciones por *H. pylori* (documento EP0946176) o de infecciones oftálmicas, óticas o nasales (documento US 8.536.167). La finafloxacina y los derivados de la misma se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 98/26779 de Matzke et al.

20 Las evaluaciones microbiológicas in vitro e in vivo muestran que la finafloxacina es eficaz en modelos de infección animal. La alta actividad de la finafloxacina en el sitio de la infección se atribuye, en parte, a su actividad antibacteriana potenciada única de valores de pH por debajo de la neutralidad.

25 Se descubrió que el aumento de la actividad de la finafloxacina en un entorno ácido era exactamente el opuesto al de todas las quinolonas comercializadas, que reducían sustancialmente la actividad en estas condiciones. Por lo tanto, la finafloxacina parece ser una medicación excelente en todas las indicaciones asociadas con un entorno de pH bajo. El espectro de actividad antibacteriana de la finafloxacina cubre la gran mayoría de los patógenos predominantes en las ITU, infecciones intraabdominales, infecciones de la piel y otras indicaciones.

30 La Asociación Europea de Urología recomienda regímenes específicos para el tratamiento de las diversas formas de ITU. Para casos leves y moderados de ITU aguda no complicada, las directrices de la Asociación Europea de Urología (2014) recomiendan una terapia oral con diversos antibióticos durante 3-7 días, entre ellos regímenes con fluoroquinolonas durante 3 días. Para casos leves y moderados de pielonefritis aguda no complicada, se recomienda una terapia oral de 5-14 días con diferentes antibióticos, entre ellos regímenes con fluoroquinolonas durante 7-10 días. Para las ITU complicadas, las directrices recomiendan el tratamiento durante 7-21 días con una terapia parenteral
35 inicial para pacientes hospitalizados que posteriormente puede cambiarse a un tratamiento oral.

40 Los patógenos expuestos al entorno nosocomial desarrollan resistencias a través de la mutación debido a la presión selectiva por los medicamentos antibióticos o antisépticos utilizados y los expertos principales afirman que las ITU nosocomiales comprenden quizás el mayor reservorio institucional de patógenos resistentes a los antibióticos nosocomiales. Las ITU se encuentran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes en poblaciones ambulatorias y hospitalizadas, con una carga financiera sustancial para la sociedad. Hasta el 40 % de las mujeres desarrollará una ITU al menos una vez en su vida, y un número significativo de ellas tendrá recurrencias. En los EE. UU., el tratamiento de la ITU representa aproximadamente el 15 % de todos los antibióticos prescritos en la comunidad y cada año las ITU dan como resultado más de 100 000 ingresos hospitalarios. También se considera que las ITU son
45 responsables de al menos el 40 % de todas las infecciones nosocomiales, la mayoría de las cuales están asociadas a catéteres.

50 Por lo tanto, es deseable desde el punto de vista médico evitar un tratamiento hospitalario o al menos reducir la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes que padecen ITU y, en consecuencia, la necesidad de fármacos que brinden a los médicos esa posibilidad.

55 Por lo tanto, existe la necesidad de regímenes de tratamiento con duraciones de tratamiento reducidas para minimizar la probabilidad de desarrollar resistencias debido a la presión selectiva de los medicamentos antibióticos. En caso de hospitalizaciones necesarias, las estancias más cortas en el hospital deberían reducir el riesgo de infecciones nosocomiales y de generar cepas resistentes a los medicamentos a consecuencia de una terapia prolongada. Idealmente, debería evitarse una terapia parenteral para pacientes hospitalizados. Por lo tanto, en caso de ITU no complicada, serían beneficiosos periodos de tratamiento más cortos que los 3-7 días recomendados. En el caso de ITU complicada y pielonefritis, las duraciones de tratamiento reducidas de menos de 7 días tendrían claras ventajas. Especialmente, los regímenes de tratamiento sin la necesidad de terapia parenteral son preferibles porque podría
60 evitarse cualquier hospitalización con el riesgo de infecciones nosocomiales.

Wagenlehner et al., (Harnwegsinfektionen, Aktuelle Urologie., vol. 45, n.º 02, 3 de abril de 2014 (2014-04-03), páginas 135-146.) describen el uso de fluoroquinolonas tales como ciprofloxacino, norfloxacina, levofloxacina y finafloxacina en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

65 *Peterson et al. (A Double-Blind, Randomized Comparison of Levofloxacin 750 mg Once-Daily for Five Days With*

Ciprofloxacin 400/500 mg Twice-Daily for 10 Days for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections and Acute Pyelonephritis, Urology, vol. 71, n.º 1, 30 de enero de 2008 (2008-01-30), páginas 17-22). describen el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis aguda con las fluoroquinolonas levofloxacin y ciprofloxacino a diferentes dosis.

Wagenlehner et al. (Urinary pharmacokinetics and bacterial activity of finafloxacin (200 and 800 mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose, Chemotherapy, vol. 57, n.º 2, abril de 2011 (2011-04), páginas 97-107.) describen un estudio ex-vivo sobre finafloxacin en muestras de orina de 12 voluntarios humanos que comparan finafloxacin con las fluoroquinolonas ciprofloxacino y levofloxacin.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere en general a finafloxacin para su uso en el tratamiento de ITU y pielonefritis. Sorprendentemente, se descubrió que la finafloxacin erradica los patógenos de los pacientes más rápidamente que otras fluoroquinolonas usadas regularmente para el tratamiento de ITU complicada. Esta eficacia superior de la finafloxacin permite, en general, periodos de tratamiento más cortos. Dichos periodos de tratamiento más cortos se pueden lograr, en particular, sin aumentar la dosis diaria de finafloxacin.

La presente invención se refiere específicamente a regímenes de tratamiento novedosos para el tratamiento de ITU complicada y pielonefritis. Dichos regímenes de tratamiento novedosos comprenden la preparación de finafloxacin para una administración oral o parenteral durante 3-5 días sin aumentar la dosis diaria de finafloxacin. Este es un periodo de tiempo considerablemente reducido para el tratamiento de ITU complicada. En caso de infecciones graves, podría administrarse una administración parenteral corta previa de finafloxacin en combinación con una administración oral. En tal caso, una realización de la invención sugiere una administración intravenosa durante 3 o 4 días antes de una administración oral durante 1 o 2 días. La presente invención se refiere además a un régimen de tratamiento novedoso para el tratamiento de ITU no complicada mediante el cual se prepara finafloxacin para un régimen de tratamiento de 1 o 2 días en forma de administración oral o administración parenteral. Se considera que una única dosis oral de finafloxacin es suficiente para tratar eficazmente a pacientes con ITU no complicada y, por lo tanto, se prefiere especialmente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende finafloxacin o una de sus sales, enantiómeros o hidratos farmacéuticamente aceptables. La finafloxacin (Denominación Común Internacional, DCI) es un antibiótico de la clase de los ácidos carboxílicos de quinolona de la siguiente fórmula: ácido (-)-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(4aS,7aS)-hexahidropirrolol[3,4-b]-1,4-oxazin-6(2H)-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

Una sal preferida en las realizaciones de la presente invención es el monoclóhidrato de finafloxacin. La finafloxacin diastereomérica y enantioméricamente pura también se prefiere para su uso en la realización de la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "finafloxacin" pretende abarcar finafloxacin y sus sales, enantiómeros o hidratos farmacéuticamente aceptables, así como composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden finafloxacin. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica y se refiere a sales, composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas farmacéuticas que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos o seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable según lo determinado por un experto en la materia.

La presente invención se refiere a finafloxacin para su uso en el tratamiento de una ITU complicada o pielonefritis. El nuevo régimen de tratamiento proporciona una administración oral durante 3-5 días. La duración exacta, es decir, 3 días, 4 días o 5 días, tiene que establecerse de acuerdo con la gravedad de la ITU o pielonefritis. Estos periodos de incubación cortos son posibles debido a la sorprendente erradicación rápida y eficaz de patógenos. Los ejemplos clínicos y no clínicos muestran que incluso tales regímenes de tratamiento cortos de finafloxacin pueden usarse con éxito para curar pacientes de ITU complicadas o pielonefritis.

Debido a este régimen de tratamiento inventivo que comprende una administración oral durante solo 3-5 días, en muchos casos ya no se requiere una hospitalización. Por lo tanto, se puede evitar una exposición de patógenos a un entorno nosocomial y, en consecuencia, también el desarrollo general de resistencias a través de la mutación debido a la presión selectiva provocada por los medicamentos antibióticos o antisépticos utilizados. Una administración oral sin la necesidad de una hospitalización también es una clara ventaja para los pacientes per se en comparación con los regímenes de tratamiento comúnmente utilizados para ITU complicadas que aconsejan un tratamiento durante 7-21 días con una terapia parenteral inicial en un hospital.

En una realización, la presente invención proporciona una duración de tratamiento de 3 días que representa una reducción significativa frente al periodo de tratamiento recomendado de al menos 7 días. Tal periodo de administración reducido puede ayudar a minimizar la probabilidad de desarrollar resistencias debido a la presión selectiva por medicamentos antibióticos.

En caso de hospitalizaciones necesarias debido a ITU complicadas graves, una estancia corta en el hospital debería reducir el riesgo de infecciones nosocomiales y de generar cepas resistentes a fármacos a través de una terapia prolongada. Por lo tanto, la invención se refiere además a una administración parenteral corta de 3-5 días. Una administración parenteral también se puede combinar con una administración oral de acuerdo con una realización adicional de la invención.

Una realización preferida de la invención es un régimen de tratamiento de cinco días que consiste en la combinación de una administración parenteral de 3 o 4 días, por ejemplo, una administración parenteral de 3 días, seguida de una administración oral de 2 o 1 días, por ejemplo, una administración oral de 2 días. Una mayor duración del tratamiento no da como resultado un mayor éxito clínico. Este éxito se alcanzó con las mismas dosis diarias de finafloxacin, es decir, la dosis con el régimen de tratamiento más corto fue idéntica a la dosis diaria de finafloxacin con el periodo de tratamiento más largo.

Un régimen de tratamiento de 5 días con dosis diarias intravenosas de 800 mg de finafloxacin durante 3 días seguido de 2 días con una dosis oral diaria de 800 mg mostró un éxito de tratamiento similar o ligeramente mejor que un régimen de tratamiento de 10 días con dosis diarias intravenosas de 800 mg de finafloxacin para 3 días seguido de 7 días con una dosis oral diaria de 800 mg. El éxito del tratamiento se ha definido como la respuesta clínica combinada y la respuesta microbiológica. La respuesta clínica se define como la resolución de los síntomas de ITU complicada o pielonefritis presentes en el ingreso al ensayo, y el no desarrollo de nuevos síntomas. La respuesta microbiológica se define como la eliminación o reducción de la concentración del patógeno en la orina a un título de $\leq 10^3$. El éxito clínico se determinó mediante exámenes una semana después del final de la última ingesta de fármaco como se sugiere en la guía "Guidance for Industry Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment" publicada por el U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) en febrero de 2012.

Sorprendentemente, un tratamiento con finafloxacin más prolongado de 10 días de acuerdo con las directrices para el tratamiento de ITU complicada no produce mejores resultados clínicos que el nuevo régimen de tratamiento de 5 días. Por otro lado, los resultados clínicos obtenidos con los regímenes de tratamiento con finafloxacin (70,3 % - régimen de 5 días; 67,6 % - régimen de 10 días) fueron mejores que los resultados clínicos (57,4 %) alcanzados con pacientes tratados 10 días con ciprofloxacino (800 mg ciprofloxacino intravenoso (dosis de 400 mg administradas dos veces al día) durante 3 días seguido de una dosificación oral de 500 mg (dos comprimidos de 250 mg administrados dos veces al día) durante 7 días).

La presente invención también se refiere a finafloxacin para su uso en el tratamiento de ITU no complicadas. El nuevo régimen de tratamiento de uno o dos días puede aplicarse en forma de administración oral o administración parenteral. En una realización adicional, la invención se refiere a finafloxacin para su uso en el tratamiento de ITU no complicadas y la administración de un régimen de tratamiento único para un día. Este tratamiento a corto plazo en comparación con la terapia oral recomendada con fluoroquinolonas durante 3 días se ha desarrollado sobre la base del sorprendente hallazgo de que los patógenos se erradican en la orina de pacientes que padecen ITU no complicadas dentro de las 2 horas posteriores a la ingesta de una formulación oral de finafloxacin.

La dosis diaria de finafloxacin usada en los regímenes de tratamiento de acuerdo con la invención puede variar de 300-2000 mg, preferiblemente de 300-1000 mg, lo más preferiblemente de 300 mg a 800 mg. Una dosis diaria de, por ejemplo, 800 mg de finafloxacin puede estar representada por una composición que comprende 800 mg de finafloxacin en cloruro de sodio, Tris, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para inyección.

La dosis diaria aplicable puede administrarse una vez al día. Este uso una vez al día se prefiere en particular con la administración parenteral. Sin embargo, la finafloxacin puede administrarse con cualquier otra frecuencia de administración, incluidas dos veces al día, tres veces al día, etc. Si la finafloxacin se usa en el tratamiento de ITU complicadas o pielonefritis, la dosis diaria es preferiblemente de 800 mg de finafloxacin una vez al día en administración oral o parenteral. Si se usa finafloxacin en el tratamiento de ITU no complicadas, la dosis diaria usada es preferiblemente de 300-800 mg de finafloxacin una vez al día en administración oral.

En una realización adicional de la invención, la finafloxacin se administra a pacientes que tienen un pH de la orina por debajo de 7. Este grupo de pacientes puede beneficiarse especialmente de un tratamiento con finafloxacin ya que la actividad antibacteriana de la finafloxacin en el medio urinario ácido es comparable a su actividad a valores de pH superiores a 7. Por lo tanto, el tratamiento con finafloxacin tiene una clara ventaja para los pacientes que tienen un pH de la orina por debajo de 7 en comparación con el tratamiento con fluoroquinolonas clásicas como el ciprofloxacino. Además, la tasa de curación de la finafloxacin es en general más alta que la tasa de curación del ciprofloxacino. Junto con los periodos de tratamiento reducidos de acuerdo con la invención, el grupo de pacientes que tiene un pH urinario inferior a 7 obviamente se beneficia de un tratamiento con finafloxacin. Este ejemplo clínico muestra que la preselección de pacientes para un pH de orina ácido puede usarse con éxito para identificar pacientes con infecciones que tienen un riesgo elevado de fracasos de tratamiento con otros fármacos y curarlos con finafloxacin.

Los regímenes de tratamiento de acuerdo con la invención comprenden la administración de composiciones que

- comprenden finafloxacin. Tales composiciones pueden ser formulaciones orales, una soluci3n intravenosa o, en general, una composici3n farmac3uticamente aceptable para aplicaci3n parenteral. Las composiciones farmac3uticamente aceptables adecuadas para la aplicaci3n parenteral comprenden, por ejemplo y sin limitaci3n alguna, de 1 a 6 g/l de finafloxacin, de 7 a 8 g/l de NaCl y de 1 a 2 g/l de Tris. Una composici3n espec3fica de acuerdo con la invenci3n es, por ejemplo, una composici3n que comprende 3,2 g/l de finafloxacin, 7,8 g/l de NaCl, 1,21 g/l de Tris. Tris es la abreviatura de 2-amino-hidroximetil-propano-1,3-diol o tris(hidroximetil)aminometano. La f3rmula qu3mica es (HOCH₂)₃CNH₂. Tris se conoce como uno de los tampones m3s com3nmente utilizados en bioqu3mica y biolog3a molecular.
- 5 Sin embargo, Tris se usa en el presente documento como agente potenciador de la solubilidad. Se encontr3 que la finafloxacin tiene una alta solubilidad en presencia de Tris. Tal solubilidad es considerablemente mayor que en presencia de otras sustancias t3picamente usadas como tampones (por ejemplo, tamp3n de fosfato). El aumento significativo observado en la solubilidad de la finafloxacin en las composiciones que comprenden Tris se acompa1a adem3s ventajosamente de una estabilidad a largo plazo de tales soluciones. Ambos efectos conducen a un resultado completamente inesperado. Por lo tanto, Tris debe considerarse como una herramienta espec3fica para mejorar considerablemente la solubilidad de la finafloxacin en soluciones. Al preparar composiciones que comprenden Tris, es posible disolver en las mismas finafloxacin de manera estable en una cantidad tal que estas composiciones se pueden usar eficazmente como composiciones parenterales para el tratamiento de las ITU.
- 10 Otras realizaciones de la invenci3n comprenden el uso de finafloxacin para el tratamiento de una ITU complicada o pielonefritis, en donde la finafloxacin se prepara y administra como se ha descrito y definido anteriormente, y el uso de finafloxacin en la fabricaci3n de un medicamento para el tratamiento de una ITU complicada o pielonefritis, en donde dicho medicamento est3 dise1ado para la administraci3n de finafloxacin como se ha descrito y definido anteriormente.
- 15 Otras realizaciones m3s de la invenci3n comprenden el uso de finafloxacin para el tratamiento de una ITU no complicada, en donde la finafloxacin se administra como se ha descrito y definido anteriormente, y el uso de finafloxacin en la fabricaci3n de un medicamento para el tratamiento de una ITU no complicada, en donde tal medicamento est3 dise1ado para la administraci3n de finafloxacin como se ha descrito y definido anteriormente.
- 20
- 25
- 30

Ejemplos

Ejemplo 1

- 35 Un in3culo nocturno de 10⁶ unidades formadoras de colonias por ml de caldo ajustado a diferentes valores de pH de diferentes pat3genos se expuso a finafloxacin. El crecimiento bacteriano se determin3 antes y despu3s de 1 h de incubaci3n.
- 40 Para un aislado cl3nico de *Stenotrophomonas maltophilia*, el n3mero de bacterias viables en el medio se redujo en un 87,4 % a pH 5,2, en un 99,6 % a pH 6,2 y en un 99,8 % a pH 7,2. Para *Pseudomonas aeruginosa*, el n3mero de bacterias viables en el medio se redujo en un 98,6 % a pH 5,2, en un 99,3 % a pH 6,2 y en un 99,9 % a pH 7,2.
- 45 La finafloxacin provoc3 una reducci3n eficiente de pat3genos viables en el medio. La reducci3n medida 1 h despu3s de la incubaci3n fue de al menos el 87,4 % y hasta m3s del 99 % a pH 7,2. La finafloxacin exhibe un espectro de actividad muy amplio y muestra una actividad antibacteriana significativa en condiciones relevantes para la infecci3n, es decir, a valores de pH por debajo de la neutralidad.
- 50 Estos resultados muestran que la finafloxacin es un antibi3tico potente con el potencial de matar bacterias muy r3pidamente en un periodo de incubaci3n corto.

Ejemplo 2

- Los pacientes con ITU no complicadas se trataron con una dosis oral de 300 mg de finafloxacin o 250 mg de ciprofloxacino, y las concentraciones de los pat3genos sensibles a las fluoroquinolonas en la orina se determinaron antes y 2, 4 y 8 horas despu3s de la ingesta de los f3rmacos. (- t3tulos bacterianos por debajo de 10³).
- 55

Tabla: Determinación de la concentración de patógenos en la orina de pacientes

Paciente	Fármaco	Bacterias por ml de orina - dosis previa	CIM del aislado [Cipro mg/l]	Bacterias por ml de orina - horas después de la dosis		
				2 horas	4 horas	8 horas
1	Finafloxacina	1,7 x 10 ⁷	0,008	-	-	-
2	Finafloxacina	2,7 x 10 ⁵	0,012	-	-	-
3	Finafloxacina	1,0x 10 ⁶	0,012	-	-	-
4	Finafloxacina	2,8 x 10 ⁵	0,19	-	-	-
5	Ciprofloxacino	1,4 x 10 ⁵	0,008	-	-	-
6	Ciprofloxacino	2,3 x 10 ⁶	0,012	2,0 x 10 ³	-	-
7	Ciprofloxacino	3,4 x 10 ⁷	0,19	6,1 x 10 ⁴	2,7 x 10 ³	-

5 La finafloxacina erradica los patógenos de los pacientes con ITU no complicada más rápidamente que el ciprofloxacino. Mientras que 2 horas después de la ingesta de fafloxacina, los títulos bacterianos estaban por debajo de 10³ en todas las muestras analizadas, se determinaron títulos bacterianos superiores a 10³ 2 y 4 horas después de la ingesta de ciprofloxacino en la orina de pacientes que tenían dosis previas iniciales altas.

10 Se considera que una dosis única oral de finafloxacina es suficiente para tratar a pacientes con ITU no complicada. Esa es una ventaja significativa en comparación con la terapia oral recomendada (3 días con fluoroquinolonas), de acuerdo con las directrices de la Asociación Europea de Urología.

Ejemplo 3:

15 La eficacia de una composición de finafloxacina se comparó con una composición de ciprofloxacino en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego con pacientes que padecían ITU complicadas o pielonefritis.

20 193 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión como se especifica en la "Guidance for Industry Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment" publicada por el U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) en febrero de 2012.

132 pacientes con ITU complicadas y pielonefritis fueron tratados con una dosis intravenosa de 800 mg de finafloxacina una vez al día en cloruro de sodio, Tris (agente potenciador de la solubilidad), ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para el ajuste del pH y agua para inyección.

25 61 pacientes con ITU complicadas y pielonefritis se trataron con una dosis intravenosa de 800 mg de ciprofloxacino administrada como 400 mg dos veces al día en cloruro de sodio, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH, y agua para inyección.

30 3 días después del inicio de la terapia se determinó la cura microbiológica. Esta determinación temprana de eficacia se eligió para determinar la velocidad de erradicación de patógenos del tracto urinario. "Cura microbiológica" se define como la reducción de la concentración del patógeno en la orina a un título de ≤10³.

35 Los resultados del estudio se presentan en la siguiente tabla. La composición de finafloxacina provocó una erradicación más eficaz de los patógenos de la orina del paciente en comparación con la composición de ciprofloxacino.

	Composición de finafloxacina	Composición de ciprofloxacino
Cura microbiológica	118	48
Fallo microbiológico	14	13
Tasa de curación microbiológica	89,4 %	78,7 %

Ejemplo 4

40 La eficacia del tratamiento de pacientes mediante el tratamiento con composiciones de finafloxacina durante diferentes duraciones se evaluó en un estudio clínico aleatorizado doble ciego con pacientes que padecían ITU complicadas o pielonefritis.

45 193 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para pacientes con ITU complicadas o pielonefritis como se especifica en la "Guidance for Industry Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment" publicada por el U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) en febrero de 2012.

50 Los 64 pacientes del grupo 1 se trataron inicialmente con dosis diarias intravenosas de 800 mg de finafloxacina en cloruro de sodio, Tris (agente potenciador de la solubilidad), ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH, y agua para inyección, y después de 3 días con una dosis oral diaria de 800 mg (cuatro comprimidos de 200 mg). La

duración total del tratamiento fue de 5 días.

5 Los 68 pacientes del grupo 2 se trataron inicialmente con dosis diarias intravenosas de 800 mg de finafloxacin en cloruro de sodio, Tris (agente potenciador de la solubilidad), ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH, y agua para inyección, y después de 3 días con una dosis oral diaria de 800 mg (cuatro comprimidos de 200 mg). La duración total del tratamiento fue de 10 días.

10 Los 61 pacientes del grupo 3 se trataron inicialmente con dosis intravenosas de 800 mg de ciprofloxacino (dosis de 400 mg dos veces al día) en cloruro de sodio, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH, y agua para inyección, y después de 3 días con una dosis oral de 500 mg (dos comprimidos de 250 mg administrados dos veces al día). La duración total del tratamiento fue de 10 días.

15 17 días después del inicio del tratamiento se determinó el éxito del tratamiento, es decir, la respuesta clínica combinada y la respuesta microbiológica. La respuesta clínica se define como la resolución de los síntomas de ITU complicada o pielonefritis presentes en el ingreso al ensayo, y el no desarrollo de nuevos síntomas. La respuesta microbiológica se define como la eliminación o reducción de la concentración del patógeno en la orina a un título de $\leq 10^3$.

20 El éxito del tratamiento con los pacientes del grupo 1 tratados durante 5 días con una composición de finafloxacin fue del 70,3 %. El éxito del tratamiento con los pacientes del grupo 2 tratados durante 10 días con una composición de finafloxacin fue del 67,6 %. El éxito del tratamiento con pacientes del grupo 3 tratados durante 10 días con una composición de ciprofloxacino fue del 57,4 %.

25 Este ejemplo muestra que el tratamiento con finafloxacin durante un periodo de tiempo más corto (5 días) es tan eficaz como el tratamiento durante un periodo de tiempo más largo (10 días). También muestra que un régimen de tratamiento de cinco días con dosis diarias únicas altas (800 mg) de finafloxacin es más eficaz que el régimen de tratamiento estándar europeo de diez días con ciprofloxacino. Esta mejor eficiencia en el éxito del tratamiento se siguió observando en la visita final del paciente, 24 días después del inicio del tratamiento. El éxito del tratamiento con pacientes tratados durante 5 días con una composición de finafloxacin fue del 73,34 %. El éxito del tratamiento con pacientes tratados durante 10 días con una composición de ciprofloxacino fue del 55,7 %.

30

Ejemplo 5

35 Se monitorizó el pH de la orina de los pacientes con ITU complicadas o pielonefritis y se compararon las tasas de curación microbiológica tres días después del inicio del tratamiento en los grupos de pacientes con un pH de la orina por debajo de 7 para una composición de finafloxacin y ciprofloxacino. El pH de la orina se puede determinar fácilmente usando una tira de pH común.

	Composición de finafloxacin	Composición de ciprofloxacino
pH \geq 7	91,3 %	86,7 %
pH<7	88,8 %	78,1 %

40 En contraste con las fluoroquinolonas clásicas, la actividad antibacteriana de la finafloxacin en el medio urinario ácido es muy buena. Por lo tanto, el tratamiento con finafloxacin tiene una clara ventaja para los pacientes que tienen un pH de la orina por debajo de 7 en comparación con el tratamiento con fluoroquinolonas clásicas como el ciprofloxacino. Además, la tasa de curación global de la finafloxacin es mayor que la tasa de curación del ciprofloxacino. Junto con periodos de tratamiento reducidos (Ejemplo 4), el grupo de pacientes que tiene un pH de orina de 7 o inferior obviamente se beneficia de un tratamiento con finafloxacin.

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis, en donde la finafloracin se administra en una forma de administraci3n oral o parenteral durante un periodo de tiempo de 3 a 5 d3as, y en donde la dosis diaria de finafloracin es de 800 a 2000 mg.
2. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en donde la finafloracin se administra durante un periodo de tiempo de 3 d3as.
- 10 3. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2, en donde la finafloracin se administra en una forma de administraci3n parenteral.
- 15 4. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en donde la finafloracin se administra durante un periodo de tiempo de 5 d3as en un r3gimen de tratamiento que consiste en la combinaci3n de una administraci3n parenteral durante 3 o 4 d3as seguida de una administraci3n oral durante 2 o 1 d3as.
- 20 5. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis de acuerdo con la reivindicaci3n 4, en donde la finafloracin se administra durante un periodo de tiempo de 5 d3as en un r3gimen de tratamiento que consiste en la combinaci3n de una administraci3n parenteral durante 3 d3as seguida de una administraci3n oral durante 2 d3as.
- 25 6. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dosis diaria de finafloracin es de 800 mg.
7. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario complicada o pielonefritis de acuerdo con la reivindicaci3n 6, en donde la dosis diaria de 800 mg de finafloracin se administra una vez al d3a.
- 30 8. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario no complicada, en donde la finafloracin se administra en una forma de administraci3n oral o parenteral durante un periodo de tiempo de 1 o 2 d3as, y en donde la dosis diaria de finafloracin es de 300 a 2000 mg.
- 35 9. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario no complicada, de acuerdo con la reivindicaci3n 8, en donde la dosis diaria de finafloracin es de 300 a 800 mg.
- 40 10. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario no complicada de acuerdo con la reivindicaci3n 9, en donde la finafloracin se administra en una forma de administraci3n oral como una dosis 3nica una vez al d3a.
- 45 11. Finafloxacin para su uso en el tratamiento de una infecci3n del tracto urinario no complicada de acuerdo con la reivindicaci3n 10, en donde la dosis diaria de finafloracin es de 300 mg.
12. Finafloxacin para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la finafloracin se administra a pacientes que tienen un pH de la orina por debajo de 7.
- 50 13. Composici3n en forma de una composici3n oral o una soluci3n intravenosa que comprende finafloracin para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Composici3n para su uso de acuerdo con la reivindicaci3n 13 en forma de una soluci3n intravenosa para administraci3n parenteral, en donde dicha composici3n parenteral comprende Tris como agente potenciador de la solubilidad a una concentraci3n de 0,001 M a 0,2 M, preferiblemente a una concentraci3n de 0,002 M a 0,1 M, lo m3s preferiblemente a una concentraci3n de 0,01 M.