



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 396**

51 Int. Cl.:
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04718201 .9**

86 Fecha de presentación : **06.03.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1608335**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Sistema de liberación controlada que contiene acetato isobutirato de sacarosa.**

30 Prioridad: **20.03.2003 DE 103 12 346**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es: **Fraatz, Kristine;**
Mertin, Dirk y
Heep, Iris

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Sistema de liberación controlada que contiene acetato isobutirato de sacarosa.

5 La invención se refiere a un sistema para la liberación controlada de sustancias medicinalmente activas que contiene acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) así como un disolvente adicional.

Hay una extensa investigación en el ámbito de la liberación controlada de principios activos farmacéuticos mediante sistemas biodegradables. Tienen la ventaja de que no deben eliminarse del cuerpo después de la descarga del principio activo.

10 Son sistemas biodegradables sencillos y por tanto con costes favorables como los que se describen en los documentos WO 96/39995 (o las correspondientes patentes de EE.UU. US 5747058 y US 5968542). En estos, un líquido altamente viscoso, preferiblemente acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) sirve como vehículo del principio activo. Sin embargo, a causa de su alta viscosidad, el SAIB sólo puede administrarse por vía parenteral generalmente después de dilución con un disolvente adecuado. Se citan como disolventes adecuados en las publicaciones etanol, dimetil-sulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, triacetina, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno y glicofurol. Glicerolformal y Solketal (isopropilidenglicerol) son disolventes no propuestos hasta ahora para este fin.

20 Sin embargo el documento WO 01/15734 describe preparados que contienen un vehículo líquido de alta viscosidad, en donde se prefiere SAIB y se da a conocer en varios ejemplos, así como disolventes, en donde se citan entre otros también 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

25 Se ha encontrado que el glicerolformal y el Solketal son miscibles con SAIB y son notablemente adecuados para la preparación de sistemas farmacéuticos biodegradables para la liberación controlada de sustancias medicinalmente activas. La adición de glicerolformal y/o Solketal mejora la capacidad de disolución de muchos principios activos, especialmente de fluoroquinolonas o analgésicos como por ejemplo flupirtina. Por tanto, pueden obtenerse sistemas farmacéuticos biodegradables utilizando glicerolformal y Solketal junto con SAIB para la liberación retardada de principio activo.

30 Es por tanto objeto de la invención:

1º un medicamento que comprende:

- 35 (a) un componente farmacéuticamente activo
- (b) acetato isobutirato de sacarosa (SAIB)
- (c) como disolvente glicerolformal o isopropilidenglicerol o una mezcla de los mismos.

40 Así mismo como codisolvente un alcohol farmacéuticamente tolerable.

El disolvente se utiliza típicamente en una proporción de al menos un 5% en peso, preferiblemente al menos un 10% en peso, de forma especialmente preferida al menos un 15% en peso, habitualmente en el intervalo de 5 a 80% en peso, preferiblemente de 10 a 70% en peso, especialmente de 15 a 60% en peso, estando los datos de % en peso respectivos referidos al peso total de la formulación.

50 El SAIB se utiliza habitualmente a concentraciones como máximo del 80% en peso, preferiblemente como máximo del 75% en peso, por ejemplo en el intervalo de 5 a 80% en peso, preferiblemente de 10 a 75% en peso, referidas respectivamente al peso total de la formulación. Mediante la variación de la concentración de SAIB, pueden conseguirse distintas características de liberación:

55 Según una realización, la invención se refiere a formulaciones de depósito de liberación sostenida; éstas contienen habitualmente de 50 a 80% en peso, preferiblemente de 60 a 75% en peso de SAIB, referido al peso total de la formulación. A causa de la alta proporción de SAIB, la proporción de disolvente en dichas formulaciones es inevitablemente menor, generalmente menor de un 45% en peso, preferiblemente menor de un 40% en peso, de forma especialmente preferida menor de un 30% en peso.

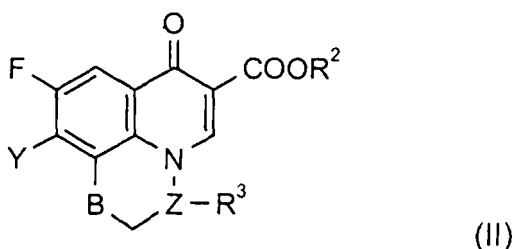
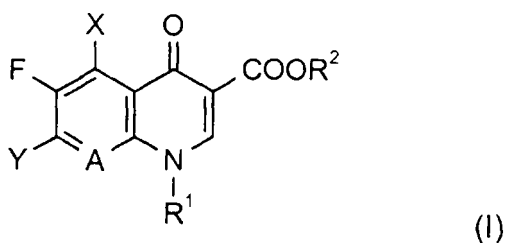
60 Según otra realización, la invención se refiere a formulaciones de retardo de liberación sólo ligeramente retardada del principio activo; éstas contienen habitualmente de 10 a 50% en peso, preferiblemente de 20 a 40% en peso de SAIB. Dichas formulaciones de retardo son a menudo mejor toleradas, a causa del aumento del nivel algo más lento y de una descarga brusca menor del principio activo, que formulaciones en las que la liberación del principio activo no está retardada.

65 Como componente farmacéuticamente activo se considera un principio activo farmacéutico o una combinación de varios principios activos. Se prefiere utilizar como principio activo farmacéutico en los medicamentos según la invención fluoroquinolonas o analgésicos como por ejemplo flupirtina. Las fluoroquinolonas son compuestos dados a conocer entre otros compuestos en los siguientes documentos: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs),

ES 2 297 396 T3

US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daichi), US 4 704 459 (Toyama); son de citar como ejemplos concretos: benofloxacino, binfloxacino, cinofloxacino, ciprofloxacino, danofloxacino, difloxacino, enofloxacino, enrofloxacino, fleroxacin, ibafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, marbofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, orbifloxacino, pefloxacino, ácido pipemídico, temafloxacino, tosufloxacino, sarafloxacino, esparfloxacino.

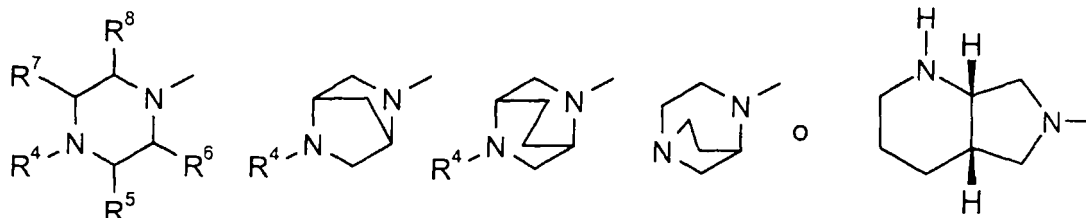
Un grupo preferido de fluoroquinolonas son las de fórmula (I) o (II):



en las que

X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,

Y representa restos de estructuras



en las que

R⁴ representa alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo o metoxi, ciclopropilo, acilo de 1 a 3 átomos de C,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

así como

R¹ representa un resto alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,

R² representa hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con metoxi o 2-metoxietoxi, así como ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo, etoxicarbonilmetilo, pivaloiloximetilo,

R³ representa hidrógeno, metilo o etilo y

A representa nitrógeno, =CH-, =C(halógeno)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- o =C(CN),

ES 2 297 396 T3

B representa oxígeno, =NH o =CH₂ eventualmente sustituido con metilo o fenilo,

Z representa =CH- o =N-,

5 y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden presentarse en forma de sus racematos o en sus formas enantioméricas.

10 Se prefieren compuestos de fórmula (I)

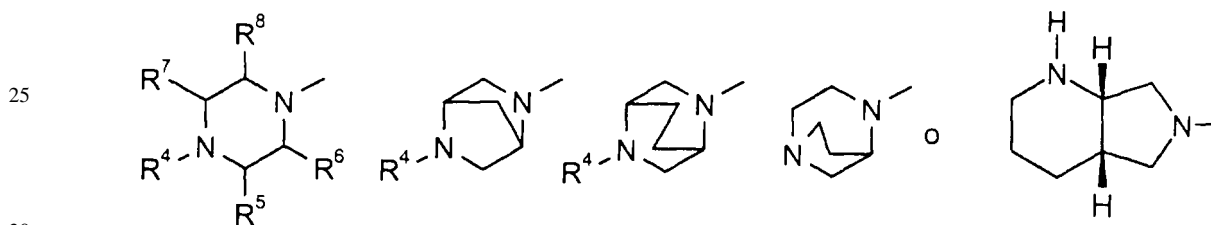
en la que

A representa =CH- o =C-CN,

15 R¹ representa alquilo C₁-C₃ eventualmente sustituido con halógeno o ciclopropilo,

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

20 Y representa restos de estructuras



en las que

35 R⁴ representa alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo, oxoalquilo de 1 a 4 átomos de C,

R⁵ representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

40 y sus hidratos y sales farmacéuticamente utilizables.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I),

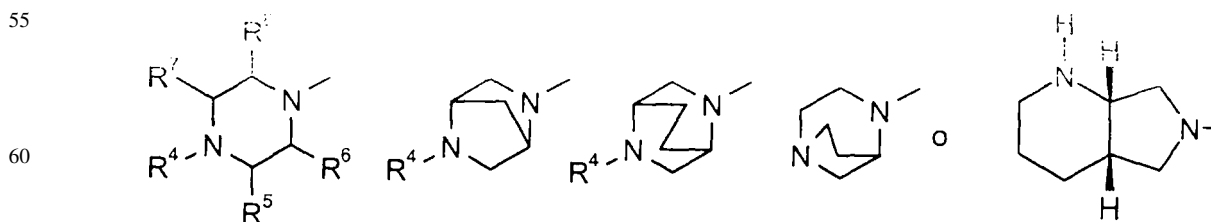
45 en la que

A representa =CH- o =C-CN,

R¹ representa ciclopropilo,

50 R² representa hidrógeno, metilo o etilo,

Y representa restos de estructuras



65 en las que

R⁴ representa metilo, etilo eventualmente sustituido con hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

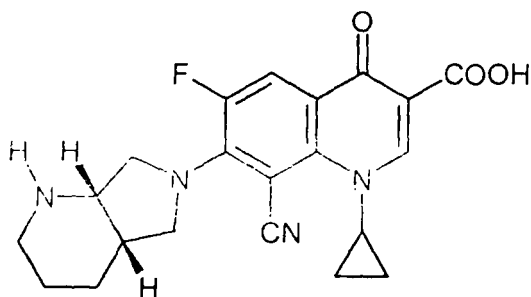
5 y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

Se tienen en cuenta como sales las sales de adición de ácidos y sales básicas farmacéuticamente utilizables.

10 Como sales farmacéuticamente utilizables ha de entenderse por ejemplo las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Además, los compuestos según la invención pueden unirse a intercambiadores iónicos ácidos o básicos. Como sales básicas farmacéuticamente utilizables son de citar las sales alcalinas, por ejemplo las sales de sodio o potasio; las sales alcalinotérreas, por ejemplo las sales de magnesio o calcio; las sales de cinc; las sales de plata y las sales de guanidinio.

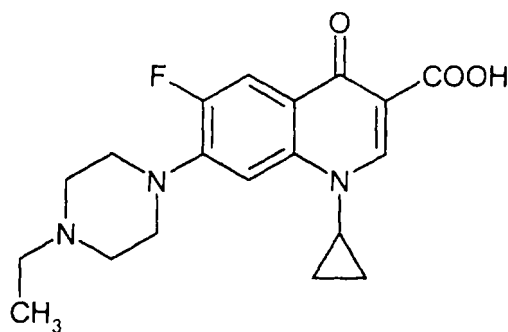
15 Se entiende por hidratos tanto los hidratos de las fluoroquinolonas mismas como los hidratos de sus sales.

20 Son de citar como fluoroquinolonas especialmente preferidas los compuestos descritos en el documento WO 97/31001, especialmente ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacino) de fórmula

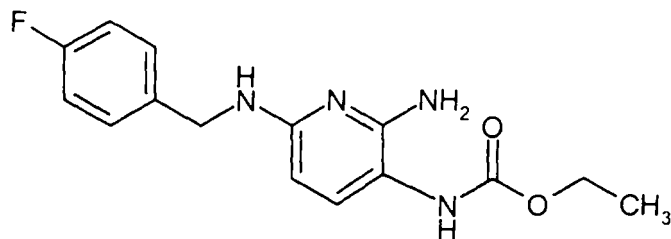


35 Además se utiliza de forma especialmente preferida el enrofloxacino:

Ácido 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico



55 Se prefiere además como principio activo el analgésico flupirtina de la siguiente fórmula:



65 La flupirtina puede utilizarse igualmente en forma de sus sales farmacéuticamente utilizables, preferiblemente sales con ácidos, como por ejemplo el clorhidrato o el maleato.

ES 2 297 396 T3

El componente farmacéuticamente activo se utiliza habitualmente en una proporción de 0,1 a 20% en peso, preferiblemente de 0,1 a 15% en peso, especialmente de 1 a 15% en peso, referida al peso total del medicamento. Para animales de aprovechamiento son habituales concentraciones relativamente altas de 1 a 15% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso, referidas al peso total del medicamento. Para mascotas, como por ejemplo perros y gatos, son habituales concentraciones algo menores en el intervalo de 0,1 a 12% en peso, preferiblemente de 1 a 6% en peso, referidas al peso total del medicamento.

Como codisolventes que reducen la viscosidad de las formulaciones son de citar, por ejemplo: alcoholes farmacéuticamente tolerables, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, glicerina y polietilenglicoles.

Los medicamentos según la invención contienen como codisolventes alcoholes farmacéuticamente tolerables como, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico o n-butanol. Estos se utilizan habitualmente en proporciones de 1 a 10% en peso, preferiblemente de 3 a 8% en peso. También pueden utilizarse mezclas de los disolventes anteriormente citados como codisolventes.

Los medicamentos según la invención se distinguen por unas buenas propiedades de solubilidad de los principios activos, de modo que en muchos casos incluso con la forma neutra del principio activo (por ejemplo la forma dipolar en antibióticos de quinolona), se alcanzan concentraciones de principio activo suficientes en el medicamento. Así, pueden prepararse según el principio activo y su punto isoelectrico agentes cuyo valor de pH se encuentra ventajosamente cercano al punto de neutralidad, preferiblemente a pH entre 6 y 8. Habitualmente, se evitan en los medicamentos, por ejemplo formulaciones de inyección, valores extremos de pH, puesto que las tolerabilidades y estabilidades son mejores generalmente cerca de pH 7. Como ejemplos son de citar formulaciones de pradofloxacino según la invención en las que la pradofloxacino es soluble en suficiente medida a pH 7,4. El valor de pH se ajusta añadiendo a los agentes según la invención ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en forma de solución acuosa.

Los medicamentos según la invención pueden prepararse mezclando el disolvente con SAIB y disolviendo el principio activo en la mezcla. Los codisolventes así como otros componentes, pueden haberse añadido ya al disolvente o mezclarse después.

Como alternativa, el principio activo puede disolverse en primer lugar en el disolvente, añadir después eventualmente a esta solución codisolventes adicionales y añadir finalmente el SAIB.

Los preparados farmacéuticos según la invención son adecuados en general para uso en personas y animales. Se prefieren utilizar en explotaciones ganaderas y cría de animales con animales de aprovechamiento, de cría, de zoológico, de laboratorio, experimentales y mascotas.

Forman parte de los animales de aprovechamiento y cría mamíferos como por ejemplo ganado bovino, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, asnos, conejos, gamos, renos, animales de peletería como por ejemplo visones, chinchillas, mapaches, así como aves como por ejemplo pollos, gansos, pavos, patos, palomas y los tipos de aves para hogar y zoológico.

Forman parte de los animales de laboratorio y experimentales ratones, ratas, conejillos de indias, hámsteres dorados, perros y gatos.

Forman parte de las mascotas conejos, hámsteres, conejillos de indias, ratones, caballos, reptiles, los tipos correspondientes de aves, perros y gatos.

Son de citar además peces, por supuesto peces de aprovechamiento, cría, acuario y ornamentales de todas las edades que viven en agua dulce y salada.

Los preparados según la invención se utilizan preferiblemente en mascotas como caballos, gatos y perros. Son especialmente adecuados para el uso en gatos y perros.

Son ejemplos de animales de aprovechamiento preferidos vacas, ovejas, cerdos y gallinas.

El uso puede realizarse tanto profiláctica como terapéuticamente.

Las formulaciones aquí descritas pueden proporcionarse de distintos modos al organismo diana (humano o animal). Pueden administrarse por ejemplo por vía parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intraperitoneal), dérmica, oral, rectal, vaginal o nasal, prefiriéndose la administración parenteral.

Las formulaciones se dan preferiblemente en forma de soluciones, pastas, suspensión o emulsión. En cuanto se inyecta una solución, se difunde la pequeña cantidad de disolvente en el tejido circundante o el líquido intersticial y deja un depósito altamente viscoso del que el principio activo se libera retardadamente. Mediante la adición de un aditivo, por ejemplo un polímero, puede retardarse la velocidad de degradación del depósito.

ES 2 297 396 T3

Son de citar como ejemplos de polímeros u oligómeros biológicamente degradables: poli(lactidas), poli(lactida-coglicolidas), poli(glicolidas), poli(caprolactonas), poliamidas, polianhídridos, poliaminoácidos, poliortoésteres, poliacrilatos, poli(fosfazinas), poli(ésteres fosfóricos), poliesteramidas, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, poliuretanos degradables, polihidroxibutiratos, polihidroxi valeratos, polialquileno-xalatos, polialquilensuccinatos, poli(ácido málico), quitina, quitosana, así como copolímeros, terpolímeros, celulosa oxidada o combinaciones o mezclas de los materiales citados anteriormente. Son ejemplos de poli(alfa-hidroxiácidos) entre otros: poli(ácido glicólico), poli(DL-ácido láctico) y poli(L-ácido láctico) y sus copolímeros. Son ejemplos de polilactonas, entre otros: poli(épsilon-caprolactona), poli(delta-valerolactona) y poli(gamma-butirolactona).

Como ejemplos de polímeros u oligómeros no degradables biológicamente son de citar: poliacrilatos, polímeros de etileno-acetato de vinilo, celulosa y derivados de celulosa, acetato de celulosa sustituido con acilo y derivados de los mismos, poliuretanos no degradables, poliestirenos, poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilo), polivinilimidazol, poliolefinas clorosulfonadas y poli(óxido de etileno); se prefieren de ellos por ejemplo: polietileno, polivinilpirrolidona, etileno-acetato de vinilo, polietilenglicol, acetato butirato de celulosa ("CAB") y acetato propionato de celulosa ("CAP").

Dependiendo del tipo de formulación y de la forma de administración, los medicamentos según la invención pueden contener aditivos y coadyuvantes habituales farmacéuticamente aceptables. Son de citar como ejemplos:

conservantes como por ejemplo ácidos carboxílicos (ácido sórbico, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido láctico), fenoles (cresoles, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico como metilparabén, propilparabén, etc.), alcoholes alifáticos (alcohol bencílico, etanol, butanol, etc.), compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio)

antioxidantes como por ejemplo sulfitos (sulfito de Na, metabisulfito de Na), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico), fenoles (tocoferoles, así como vitamina E y vitamina E-TPGS (succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol 1000), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de octilo y dodecilo), ácidos orgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres,

humectantes como por ejemplo sales de ácidos grasos, alquilsulfatos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbenzenosulfonatos lineales, étersulfatos de alquilpolietilenglicol graso, éteres de alquilpolietilenglicol graso, éteres de alquilfenolpolietilenglicol, poliglicósidos de alquilo, N-metilglucamidas de ácido graso, polisorbatos, ésteres de ácido graso de sorbitán y poloxámeros,

colorantes farmacéuticamente aceptables como por ejemplo óxidos de hierro, carotenoides, etc..

El uso de SAIB en combinación con los citados disolventes conduce a medicamentos con una buena solubilidad y estabilidad del principio activo. Se distingue además el medicamento según la invención por una buena tolerancia, especialmente tras administración parenteral. Además, puede influir en la liberación del principio activo.

Ejemplos

Las formulaciones de los siguientes ejemplos se preparan mezclando los disolventes o codisolventes con SAIB y disolviendo los distintos principios activos (pradofloxacino, enrofloxacin, flupirtina) en las mezclas. El valor de pH de las soluciones puede ajustarse mediante la adición de ácidos o bases. Da como resultado soluciones transparentes de viscosidad media. Las soluciones se esterilizan por filtración y se transfieren a recipientes adecuados. (Datos porcentuales en porcentaje peso, referidos al peso total del preparado acabado).

Ejemplo 1

40% de SAIB

3% de pradofloxacino

3% de n-butanol

5% de etanol

1,7% de HCl 1N

hasta 100% de glicerolformal

Se disuelven 3 g de pradofloxacino en una mezcla de 3 g de n-butanol, 5 g de etanol, 40 g de SAIB y 47,3 g de glicerolformal. Para el ajuste del valor de pH a aproximadamente 7,4 se añaden 1,7 g de ácido clorhídrico 1 N a la solución.

ES 2 297 396 T3

Ejemplo 2

40% de SAIB

5 1% de enrofloxacin

5% de etanol

hasta 100% de Solketal

10 Se disuelve 1 g de enrofloxacin en una mezcla de 40 g de SAIB, 5 g de etanol y 54 g de Solketal.

Ejemplo 3

15 30% de SAIB

1,5% de pradofloxacin

20 3% de n-butanol

hasta 100% de Solketal

25 Se disuelven 1,5 g de pradofloxacin en una mezcla de 3 g de n-butanol, 30 g de SAIB y 65,5 g de Solketal.

Ejemplo 4

30 50% de SAIB

5% de flupirtina

5% etanol

35 hasta 100% de glicerolformal

Se disuelven 5 g de flupirtina en una mezcla de 5 g de etanol, 50 g de SAIB y 40 g de glicerolformal.

40 Ejemplo 5

10% de SAIB

45 6% de pradofloxacin

5% de etanol

2,4% de HCl 1N

50 hasta 100% de glicerolformal.

Se disuelven 6 g de pradofloxacin en una mezcla de 5 g de etanol, 10 g de SAIB y 76,6 g de glicerolformal. Para el ajuste del valor de pH a 7,4, se aaden 2,4 g de cido clorhdrico 1N a la solucin.

55

60

65

REIVINDICACIONES

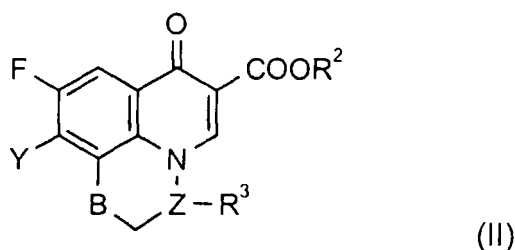
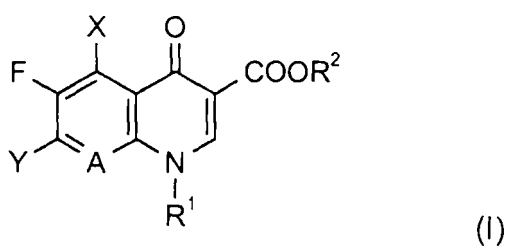
1. Medicamento que contiene:

- (a) un componente farmacéuticamente activo
- (b) acetato isobutirato de sacarosa (SAIB)
- (c) como disolvente glicerolformal o isopropilidenglicerol o una mezcla de los mismos, asimismo como codisolvente un alcohol farmacéuticamente tolerable.

2. Medicamento según la reivindicación 1 que contiene como codisolvente etanol, n-butanol o alcohol bencílico.

3. Medicamento según la reivindicación 1 ó 2 que contiene SAIB en una cantidad como máximo del 80% en peso, referido al peso total de la formulación.

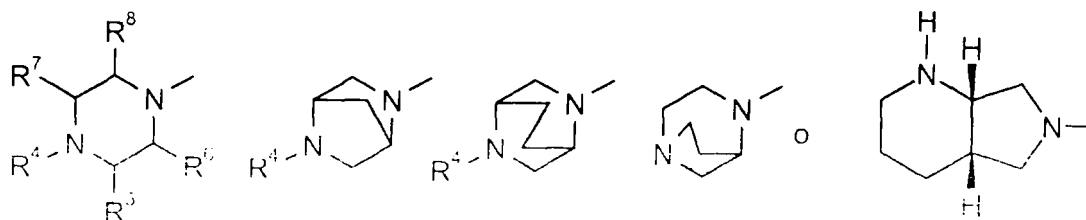
4. Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene una fluoroquinolona de fórmula (I) ó (II):



en las que

X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,

Y representa restos de estructuras



en las que

R⁴ representa alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo o metoxi, ciclopropilo, acilo de 1 a 3 átomos de C,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

ES 2 297 396 T3

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

5 así como

R¹ representa un resto alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,

10 R² representa hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con metoxi o 2-metoxietoxi, así como ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo, etoxycarbonilmetilo, pivaloiloximetilo,

R³ representa hidrógeno, metilo o etilo y

15 A representa nitrógeno, =CH-, =C(halógeno)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- o =C(CN),

B representa oxígeno, =NH o =CH₂ eventualmente sustituido con metilo o fenilo,

Z representa =CH- o =N-,

20 y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

5. Medicamento según la reivindicación 4 que contiene una fluoroquinolona de fórmula (I),

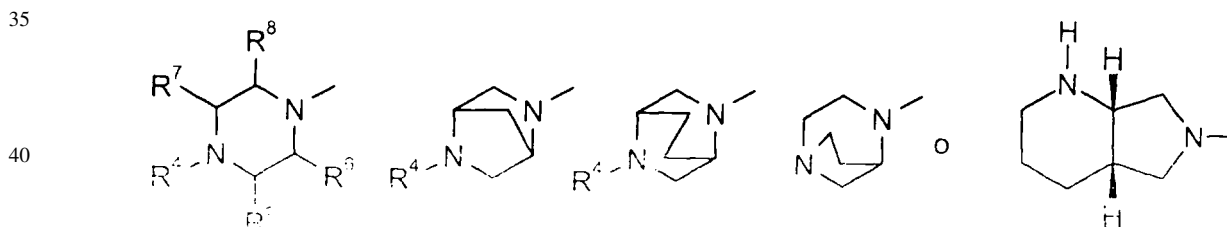
25 en la que

A representa =CH- o =C-CN,

R¹ representa alquilo C₁-C₃ eventualmente sustituido con halógeno o ciclopropilo,

30 R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

Y representa restos de estructuras



45 en las que

R⁴ representa alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo, oxoalquilo con 1 a 4 átomos de C,

50 R⁵ representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

55 6. Medicamento según la reivindicación 4 que contiene una fluoroquinolona de fórmula (I),

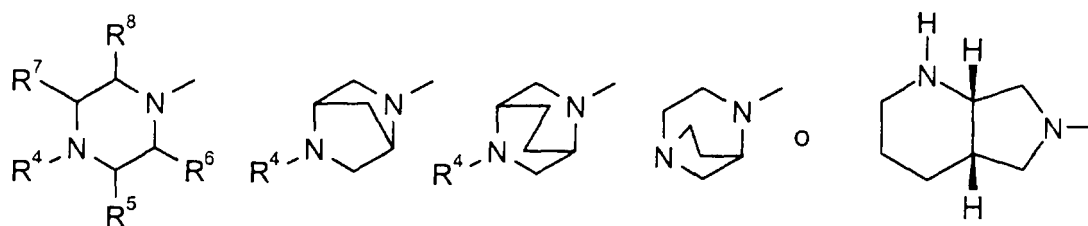
en la que

60 A representa =CH- o =C-CN,

R¹ representa ciclopropilo,

R² representa hidrógeno, metilo o etilo,

65 Y representa restos de estructuras



en las que

R^4 representa metilo, etilo eventualmente sustituido con hidroxilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^7 representa hidrógeno o metilo,

y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

7. Medicamento según la reivindicación 4 que contiene enrofloxacin.

8. Medicamento según la reivindicación 4 que contiene pradofloxacin.

9. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene flupirtina.