(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 275 092**

(51) Int. Cl.:
A61D 7/00 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **03723787 .2**
(86) Fecha de presentación : **19.03.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1485040**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2004**

(54) Título: **Procedimiento de administración de un antibiótico inyectable en la oreja de un animal.**

(30) Prioridad: **21.03.2002 US 366212 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

(73) Titular/es: **Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.**
7000 Portage Road
Kalamazoo, Michigan 49001, US

(72) Inventor/es: **Brown, Scott, A.**

(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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de administración de un antibiótico inyectable en la oreja de un animal.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La invención se refiere en general al procedimiento de administrar un fármaco a un animal, tal como ganado bovino, porcino, ovino y caprino, y más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento de inyectar un antibiótico a un animal de manera subcutánea.

Breve descripción de la técnica relacionada

La inyección de muchos antibióticos produce irritación, y potencialmente residuos de fármacos ilegales en el lugar de la inyección de animales productores de alimentos. Las prácticas actuales con ganado están orientadas a cambiar de la práctica de inyecciones intramusculares de fármacos y vacunas, lo que deja tanto irritación y posiblemente residuos de fármacos en carnes comestibles, hacia una inyección subcutánea, lo que ubica estas ocurrencias no deseadas en la superficie del canal del ganado. Dado que la piel del ganado se elimina en la matanza, los lugares de inyección son potencialmente visibles y se eliminarán del canal. Aún si no se hace esto, la carne comestible no se dañará porque la inyección no se realiza en el músculo. No obstante, aún con la administración subcutánea, la irritación del lugar de la inyección y residuos de fármacos potencialmente ilegales todavía pueden permanecer sobre una porción comestible del canal, particularmente sobre la superficie misma del canal.

Además, cualquier residuo ilegal en el lugar de la inyección no puede ser controlado por los inspectores actuales del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA), quienes requieren un "tejido diana" para que el control de residuos contenga residuos de fármacos de manera homogénea y que siempre sea fácilmente identificable por una persona no entendida. Estos tejidos diana se definen ahora como el riñón, el hígado, músculos y grasas; y un lugar de inyección en cualquier tejido comestible, independientemente de si la inyección es intramuscular o subcutánea, no cumple el criterio de tejido diana porque el lugar de la inyección no es siempre fácilmente identificable, restringido, u homogéneo con respecto a los residuos de fármacos.

La única alternativa para antibióticos que tienen residuos en el lugar de la inyección, que no son aceptables como tejidos diana, es usar tejidos sustitutivos con los que controlar la disminución de los residuos. En este caso, el tejido diana sustitutivo no es el tejido en el que residen los residuos potencialmente peligrosos, si no más bien es el tejido restringido y/u homogéneo (con respecto a los residuos de fármacos almacenados) en el que se pueden controlar los residuos hasta el tiempo después de la administración del fármaco en el que todos los residuos restantes en los tejidos disminuyen hasta niveles seguros. Ya que se trata de un tejido diana sustitutivo, los residuos deben disminuir a una concentración mucho menor que la que se considera segura para ese tejido a partir de estudios toxicológicos y valores de consumo de alimentos, esencialmente penalizando la concentración segura de ese tejido ya que se está usando como sustituto para el lugar de inyección.

El ceftiofur ácido libre cristalino en suspensión oleosa estéril (CCFA-SS) es un producto de ceftiofur de liberación sostenida que proporciona una absorción prolongada desde un lugar de inyección y proporciona así un tratamiento de una única inyección contra enfermedades bacterianas en animales. La absorción prolongada del fármaco desde el lugar de inyección hace que el lugar de inyección contenga la concentración más elevada de residuos del fármaco durante el tiempo más prolongado (varias semanas), tiempo durante el cual la concentración en todos los tejidos restantes disminuye hasta niveles no detectables. Esto imposibilita el uso de un tejido diana sustitutivo para este antibiótico. Por tanto, una alternativa común ha sido utilizar el enfoque de tejido sustitutivo mencionado anteriormente, debido a que los residuos del lugar de inyección permanecen con el canal comestible de animales productores de alimentos. Una alternativa más reciente ha sido inyectar el antibiótico de manera subcutánea en la parte posterior de la oreja del animal, según las enseñanzas de la patente estadounidense número 6.074.657 de Brown (del 13 de junio del 2001) transferida legalmente.

La patente internacional publicada con número WO 94/20505 (del 15 de septiembre de 1994) describe el CCFA, su preparación y un procedimiento de administración. Los ejemplos en esa publicación describen que se administró CCFA al ganado mediante inyección intramuscular (IM) o subcutánea (SC) sobre o dentro de los tejidos comestibles de los animales. En la página 10 de la publicación se hace referencia a implantes de antibióticos descritos en la patente estadounidense número 5.079.007 y a varias formas farmacéuticas ilustradas en la patente estadounidense número 4.902.683.

Se conoce la administración mediante inyección de una formulación antimicrobiana (por ejemplo, ceftiofur ácido libre cristalino en suspensión estéril) por vía subcutánea en el cuello, el costado, la parte posterior o la oreja, u otros lugares subcutáneos sobre partes comestibles del canal, para el tratamiento de enfermedades bacterianas tales como la enfermedad respiratoria bovina (ERB), y la enfermedad respiratoria porcina (ERP). Se conoce la administración subcutánea auditiva (es decir, en la oreja) de hormonas como implantes de dosis sólidas. Se conocen implantes de antibióticos pero éstos se administran normalmente de manera intramuscular en los tejidos comestibles del animal productor de alimentos. Se han administrado satisfactoriamente vacunas de pequeño volumen de manera intradérmica

en la oreja de perros y cerdos. También en cerdos, se han administrado de manera subcutánea en la parte dorsal o la parte posterior de la oreja alérgenos de diagnóstico y una vacuna en pequeños volúmenes. Se ha descrito la inyección de ceftiofur ácido libre cristalino en suspensión estéril de manera subcutánea en la parte posterior de la oreja.

El documento WO98/41207 describe la administración de antibióticos a animales mediante la inyección subcutánea en la parte posterior de la oreja del animal. Se usa un mecanismo de constricción.

Sumario de la invención

Según la presente invención, se usa un antibiótico para la fabricación de un fármaco para uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un animal mediante la inyección subcutánea de un medicamento en la unión del pabellón auditivo con el cráneo del animal.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una aguja que se está insertando en la parte dorsocaudal de la unión de un pabellón auditivo izquierdo con el cráneo de un animal.

La figura 2 muestra una aguja que se está insertando en la parte dorsocaudal de la unión de un pabellón auditivo izquierdo con el cráneo de un animal con una línea de referencia para el ángulo de inyección según una realización preferida.

Descripción detallada de la invención

Según la invención, se selecciona la unión del pabellón auditivo con el cráneo de un animal para la administración de un antibiótico mediante inyección subcutánea. En una realización preferida, se inyecta de manera subcutánea una suspensión antimicrobiana estéril en la unión del pabellón auditivo con el cráneo. En el procedimiento descrito en el presente documento, se elimina una parte suficiente (desde un punto de vista del residuo) del lugar de la inyección junto con la oreja en el matadero.

La administración específicamente en la unión del pabellón auditivo con el cráneo de un animal proporciona el beneficio adicional de su facilidad para la administración, especialmente la posibilidad de administrar el antibiótico al animal sin el uso de un mecanismo de constricción tal como una manga de vacunación o una compuerta de cabezal (por ejemplo, cuando se enlaza y se tira al suelo en el prado).

Los “animales” tal como se usan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ganado bovino, porcino, ovino y caprino.

Según la invención, se inyecta el antibiótico en cualquier punto a lo largo de la unión de un pabellón auditivo (por ejemplo, el cartílago auricular) con el cráneo, preferiblemente dentro de la mitad dorsocaudal de la unión. Las figuras 1 y 2 proporcionan representaciones visuales de una administración preferida según la invención en la que la unión está en la parte dorsocaudal de la unión de un pabellón auditivo con el cráneo. Preferiblemente, una aguja que se utilice para la inyección se orientará de manera rostral (es decir, hacia la nariz, véase la figura 2, guía “A-B”) desde el cuarto caudal de la unión del pabellón auditivo con el cráneo. Cuando se selecciona el animal del ganado, preferiblemente la inyección es caudal a los músculos cervicoauriculares (*superficialis, medius*, y *profundus*), y dorsocaudal a la glándula salivar parótida, que es ventral al canal auditivo.

Cuando se selecciona el animal del ganado, preferiblemente la inyección se administra de manera subcutánea en la unión de un pabellón auricular con el cráneo usando una aguja estéril (por ejemplo, medida (G) 16, 1,5 a 2,0 cm) unida a un dispositivo tal como una jeringuilla, un inyector de repetición, una jeringuilla multidosis, y similares. La aguja se orienta de manera caudal hacia la eminencia en forma de concha del cartílago auricular, en el extremo proximal del cartílago auricular cerca de la base de la superficie antiescafal, y se orienta de manera rostral desde el lado caudal de la oreja. Preferiblemente, la inyección es caudal a los músculos cervicoauriculares, y dorsocaudal a la glándula salivar parótida. Estas especificaciones anatómicas son aplicables a otras especies además de ganado, aunque puede haber ligeras variaciones entre especies. Una vez que la aguja está completamente insertada, el administrador del fármaco puede tirar del émbolo de la jeringuilla para garantizar que la aguja no esté en un vaso sanguíneo. Una vez en el tejido subcutáneo, se expele a través de la aguja un volumen adecuado de antibiótico inyectable y se retira posteriormente la aguja. Preferiblemente, se aplica presión directa en el punto de inserción de la aguja para minimizar el reflujo del material inyectado.

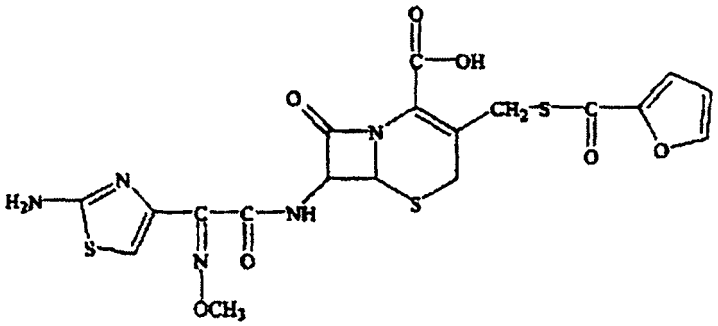
Aunque la aguja no tiene por qué insertarse paralela a la piel (por ejemplo, en realizaciones preferidas se inyecta perpendicular a la piel), el procedimiento se considera igualmente una inyección subcutánea dada la poca longitud de la aguja y la ubicación del lugar de inyección.

Antes de la administración, la cabeza del animal puede estabilizarse (es decir, constreñirse) usando un mecanismo de constricción tal como un estabilizador de cabezal/apoyo de barbilla en una manga de vacunación, una compuerta de cabezal o un cabestro. De manera ventajosa, la inyección de un antibiótico tal como se describe en el presente documento permite la administración sin el uso de tales aparatos. Por tanto, por ejemplo, una cría puede enlazarse y

tirarse al suelo en el prado, la oreja del lugar de inyección diana puede agarrarse con la mano que no sujeta la aguja para estabilizar la cabeza del animal, y la mano que sujeta la aguja puede usarse para realizar la inyección de la aguja y la administración (es decir, la descarga) del antibiótico en la unión del pabellón auditivo con el cráneo.

La inyección con aguja es el procedimiento preferido de administración, aunque el uso de jeringuillas, jeringuillas automáticas, jeringuillas de repetición y pistolas de inyección puede usarse de modo similar.

Un antibiótico adecuado para su uso en un procedimiento descrito en el presente documento es el ceftiofur ácido libre cristalino (CCFA), que tiene la siguiente fórmula I:



y es la forma cristalina del compuesto comúnmente conocida como ceftiofur, denominada de manera más adecuada ácido 7-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-metoximino-acetamido]-3-[(2-furanilcarbonil)tiometil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]]oct-2-en-1-carboxílico. El CCFA, así como las formulaciones que lo contienen y sus procedimientos de preparación, se describen (especialmente en las páginas 8-14) en la patente de publicación internacional WO 94/20505 (15 de septiembre de 1994).

Ceftiofur ácido libre cristalino en suspensión oleosa estéril (CCFA-SS) (100 mg/ml y 200 mg/ml) es una formulación de ceftiofur que proporciona una liberación prolongada desde el lugar de inyección y por tanto permite un tratamiento de inyección única para enfermedades bacterianas en animales. El CCFA-SS es un producto de prescripción para uso en ganado bovino para el tratamiento de la componente bacteriana de la enfermedad respiratoria bovina asociada con microorganismos susceptibles a ceftiofur, tales como *Mannheimia spp*. (es decir, *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multicida* y *Haemophilus somnus*. Además, CCFA-SS es un producto de prescripción para uso en cerdos para el tratamiento de la componente bacteriana de la enfermedad respiratoria porcina asociada con microorganismos susceptibles a ceftiofur, tales como *Actinobacillus pleuropneumoniae, Streptococcus suis* y *S. parasuis*, y *P. multocida*.

Pueden administrarse según la invención otros agentes antibacterianos, tales como se describe en la memoria descriptiva. Estos antibióticos inyectables incluyen los siguientes: suspensiones inyectables de agentes antimicrobianos poco solubles en agua, tales como penicilina procaína, ceftiofur ácido libre cristalino (CCFA), ceftiofur clorhidrato, la ampicilina trihidrato y la amoxicilina trihidrato; agentes antimicrobianos en disoluciones no acuosas de liberación prolongada poco solubles en agua, tales como oxitetraciclina, eritromicina, tilosina, tilmicosina y florfenicol; y disoluciones inyectables de agentes antimicrobianos zwitteriónicos tales como enrofloxacina, danofloxacina y premafloxacina. Las cantidades adecuadas de estos antibióticos eficaces par el tratamiento de las infecciones bacterianas serían obvias para un experto medio en la técnica. Ejemplos de las formas, usos y dosis aprobadas para estos antibióticos, que se incorporan por referencia al presente documento, aparecen en Veterinary Pharmaceuticals and Biologicals (Fármacos y biológicos veterinarios), 10ª edición (1997), Veterinary Medicine Publishing Group, Lenexa, Kansas (números de página indicados entre paréntesis): penicilina procaína (páginas 422, 492 y 674-75), penicilina benzatina (páginas 442, 492 y 675), ceftiofur clorhidrato (páginas 550-51), ampicilina trihidrato (página 684), amoxicilina trihidrato (páginas 427-28), oxitetraciclina (páginas 617-18 y 622), eritromicina (páginas 547-48), tilosina (página 773), tilmicosina (página 630) florfenicol (página 652) y enrofloxacina (páginas 448-49). La patente estadounidense número 5.563.155 (8 de octubre de 1996), que se incorpora por referencia al presente documento, describe agentes antimicrobianos de tipo quinolona, incluyendo premafloxacina. El rango de dosis efectiva de CCFA es desde 1,1 mg EC (equivalentes de ceftiofur)/kg MC (masa corporal) hasta 8,8 mg EC/kg MC cuando se administra de manera SC en la base de la oreja como una inyección única. Más preferiblemente, el rango de la dosis es desde 4,4 mg EC/kg MC hasta 6,6 mg EC/kg MC al día. Puede usarse la invención para administrar cantidades o volúmenes grandes de estas formulaciones antibióticas, tales como desde un ml hasta 15 ml.

La inyección de CCFA de manera subcutánea en la unión del pabellón auditivo con el cráneo de ganado proporciona una liberación prolongada del fármaco desde un lugar de inyección que se elimina en gran medida junto con la oreja, y serán por tanto motivo de menor preocupación sobre la seguridad de alimentos para humanos. Actualmente, las orejas del ganado no se consideran comestibles por el Gobierno de los Estados Unidos según las normativas de la USDA, y las orejas, incluyendo la base de la oreja, se eliminan durante la matanza. Por tanto, pueden usarse otros tejidos como tejido diana, usando las concentraciones en esos tejidos que se consideran seguras a partir de estudios toxicológicos y factores de consumo de alimentos. Usando este escenario, el CCFA puede tener un tiempo de retirada corto, dado que

los residuos en todos los tejidos comestibles estarán por debajo de las concentraciones seguras determinadas para cada tejido por la FDA/CVM (agencia estadounidense del medicamento/centro de medicina veterinaria) a los pocos días después de la administración. Esta es una gran ventaja desde el punto de vista de un cliente ya que la administración puede hacerse fácilmente en el prado y no es necesario esperar un largo periodo para matar a los animales. Además, la invención proporciona atributos de seguridad para el consumidor ya que la ubicación de la mayoría de residuos de productos inyectables de liberación prolongada, concretamente el lugar de la inyección, reside en un tejido que no será consumido por seres humanos.

La administración de CCFA al ganado usando la unión del pabellón auditivo y el cráneo como ubicación para la inyección, se espera proporcionar una equivalencia terapéutica a la administración del tercio medio de la parte posterior de la oreja.

El CCFA puede administrarse también por vía SC en la unión de un pabellón auditivo y el cráneo o bien en el procesado de llegada o para el tratamiento de ERB (normalmente temprano en la estancia de corral) en combinación con implantes de esteroides promotores del crecimiento administrados en aproximadamente la misma ubicación y tiempo en el procesado de llegada. Ventajosamente, la administración puede realizarse en el prado.

Se esperan ventajas y resultados similares para el uso de la invención para administrar CCFA y otros antibióticos a animales necesitados de ello, tal como se ha descrito por entero anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1

Reducción de residuos en tejidos comestibles

Se administró una suspensión estéril de CCFA en la unión del pabellón auditivo y el cráneo de 42 reses bovinas de Angus cruzadas de 6-12 meses de edad (desde 242 kg hasta 342 kg) usando una aguja estéril 16G de 2,5 cm para una concentración de 200 mg de equivalentes de ceftiofur/ml de la formulación a una dosis de 6,6 mg EC/kg MC como una inyección única. Dos reses adicionales sirvieron como controles sin tratamiento. Las reses se asignaron aleatoriamente a siete grupos de matanza de seis (3 machos y 3 hembras) para matanza a las 12, 24, 48, 72, 96, 120 y 240 horas después de la administración de SSFA-SS. Se obtuvieron muestras de sangre antes de la administración del fármaco y a las 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 y 240 horas después de la administración del fármaco del grupo de matanza de 240 horas. En la necropsia se retiró tejido no comestible de las orejas usando prácticas rutinarias de los mataderos, y entonces se recogieron tejidos comestibles adyacentes a los tejidos no comestibles eliminados (tejidos del "sitio de inyección"). Los tejidos no comestibles incluyen el cartílago auditivo y el tejido de las glándulas salivares y no se incluyeron en las muestras de "sitio de inyección".

Las concentraciones medias de residuos en el tejido del "sitio de inyección" comestible fueron de 178,8 μg EC/g 12 horas después de la administración, llegaron al máximo de 405,9 μg EC/g 48 horas después de la administración, disminuyendo entonces hasta 28,4 μg EC/g 240 horas después de la administración. Mientras que los residuos que permanecen en el canal comestible son más elevados que cuando se usan formulaciones inyectables de antibióticos en el tercio medio de la oreja, los residuos son sustancialmente menores que después de la administración subcutánea en el cuello. Esto es porque una fracción sustancial de los residuos en el sitio de la inyección se elimina con los tejidos no comestibles de la oreja. La duración media que la concentración de residuos relacionados con ceftiofur y desfuroilceftiofur permaneció por encima de 0,2 μg/ml en el plasma fue de 238 horas. Los residuos de los riñones disminuyen de manera similar a la que se observó después de la administración subcutánea en el tercio medio del lado posterior de la oreja. En ambos casos, los valores medios de los residuos nunca excedieron 3 μg EC/g, y disminuyeron hasta menos de 0,5 μg EC/g entre 5 y 10 días después de la inyección.

Los resultados de los análisis de PK se condujeron usando el programa informático WINNONLIN. Los parámetros del modelo PK AUC_{0-LOQ} y $t>_{0,2}$, estimaron valores medios de 414 (± 66,4) μg*h/ml y 238 (± 17,9) horas, respectivamente. En comparación, usando la administración subcutánea en el tercio medio de la parte posterior de la oreja, el modelo AUC_{0-LOQ} obtuvo un promedio de 376 μg/ml, mientras que el $t>_{0,2}$ obtuvo un promedio de 183 horas. Estos resultados concuerdan con las equivalencias terapéuticas esperadas de los dos métodos de administración (tercio medio de la oreja posterior frente a la unión del pabellón auditivo con el cráneo).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antibiótico para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un animal mediante la inyección del medicamento por vía subcutánea en la unión de un pabellón auditivo con el cráneo del animal.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el animal se selecciona de ganado bovino, porcino, ovino y caprino.

3. Uso según la reivindicación 2, en el que la inyección es en la mitad dorsocaudal de la unión.

4. Uso según la reivindicación 2, en el que el animal es ganado y la inyección es caudal a los músculos cervicomusculares y dorsocaudal a la glándula salivar parótida.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento es una suspensión oleosa estéril.

6. Uso según la reivindicación 5, en el que el volumen inyectado del medicamento es desde 1 hasta 15 ml.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento se inyecta con una única aguja de jeringuilla.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antibiótico se selecciona de entre penicilina procaína, penicilina benzatina, ceftiofur ácido libre cristalino, ceftiofur clorhidrato, ampicilina trihidrato, amoxicilina trihidrato, oxitetraciclina, eritromicina, tilosina, tilmicosina, florfenicol, enrofloxacina, danofloxacina y premafloxacina.

9. Uso según la reivindicación 8, en el que el antibiótico es ceftiofur ácido libre cristalino.

10. Uso según la reivindicación 9, en el que el ceftiofur ácido libre cristalino está en una suspensión oleosa estéril.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que la infección bacteriana es enfermedad respiratoria bovina o enfermedad respiratoria porcina.

12. Uso según la reivindicación 11, en el que la cantidad de ceftiofur ácido libre cristalino administrada por la inyección es de desde 1,1 hasta 8,8 mg/kg de masa corporal.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que dicha cantidad es desde 4,4 hasta 6,6 mg/kg de masa corporal.

14. Uso según la reivindicación 1, en el que la cabeza del animal se estabiliza, sin el uso de un mecanismo de restricción.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que la cabeza del animal se estabiliza tirando al animal al suelo y agarrando la oreja del sitio de inyección con una mano.

Fig. 1

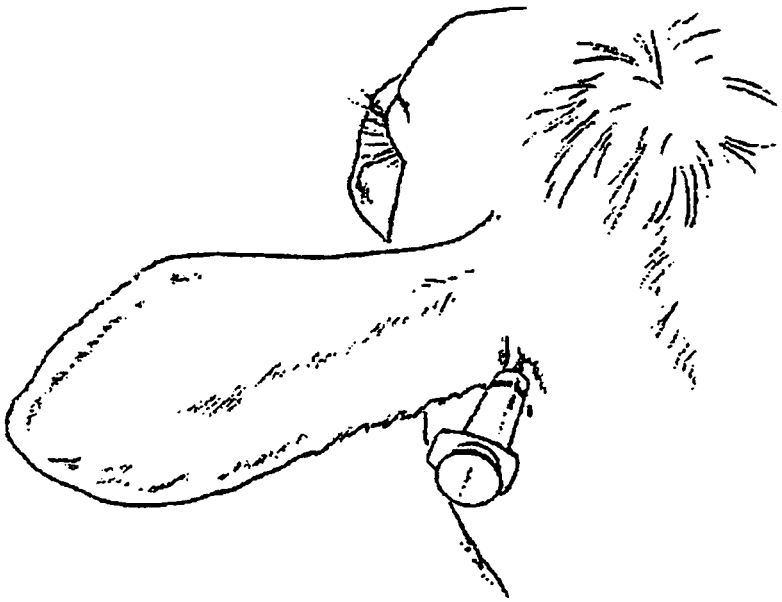
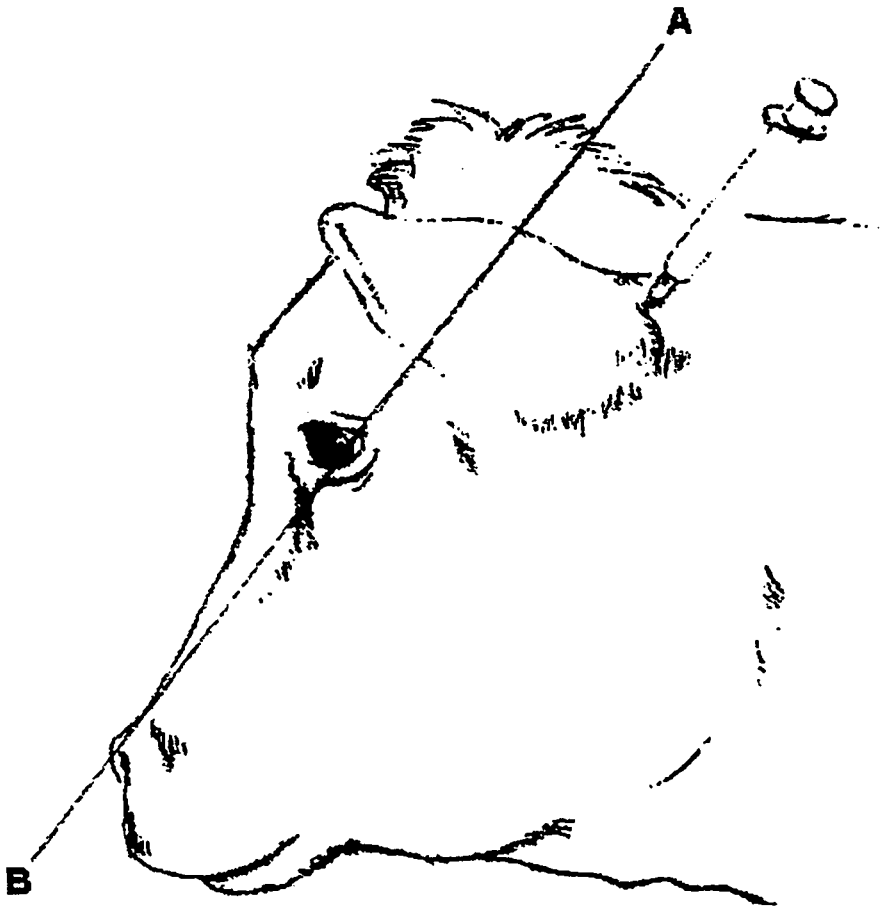



Fig. 2