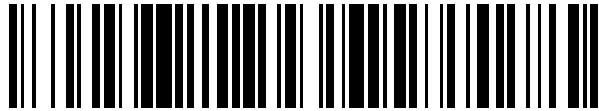


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 350 670**

21 Número de solicitud: 200901431

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **10.06.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

Fecha de la concesión: **24.11.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **07.12.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73 Titular/es:
POLICHEM, S.L.
CTRA. DE REUS-CAMBRILS, KM.3
43206 REUS, TARRAGONA, ES

72 Inventor/es:
PINTALUBA MITJA, ANDREU

74 Agente: **Sugrañes Moline, Pedro**

54 Título: **COMPOSICION VETERINARIA DE KETOPROFENO.**

57 Resumen:

Composición veterinaria de ketoprofeno.

La presente invención se refiere a una nueva composición veterinaria de ketoprofeno apropiada para ser administrada a los animales a través del agua de bebida.

También se refiere a una preparación bebible que comprende dicha composición y agua de bebida, y que resulta apropiada para administrar ketoprofeno de forma simultánea a una colectividad de animales para el tratamiento por vía oral de procesos inflamatorios, y de procesos que cursan con fiebre y/o dolor.

ES 2 350 670 B1

DESCRIPCIÓN

Composición veterinaria de ketoprofeno.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a una composición veterinaria de ketoprofeno en forma de solución acuosa estable que es apropiada para ser administrada a los animales a través del agua de bebida.

10 **Estado de la técnica anterior**

El ketoprofeno es un agente antiinflamatorio no esterooidal que se emplea en medicina humana y en veterinaria para aliviar los síntomas de procesos que cursan con inflamación, fiebre y/o dolor.

15 En el estado de la técnica se ha descrito la administración de ketoprofeno a animales de forma individual para el tratamiento de los estados inflamatorios y dolorosos.

Por ejemplo, se emplean comprimidos para administrar ketoprofeno por vía oral a perros y gatos, o bien soluciones inyectables para administrar ketoprofeno por vía parenteral a ganado bovino, porcino y equino.

20 En el artículo de Lockwood *et al.*, Eficacia clínica comparada de tres antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), flunixin meglumine, carprofeno y ketoprofeno, como complemento del tratamiento antibacteriano de la enfermedad respiratoria bovina, Albéitar, 1998, 16, 15, se describe la administración de ketoprofeno por vía intravenosa como complemento en el tratamiento antibacteriano de una enfermedad respiratoria en animales bovinos.

25 En el artículo de Longo *et al.*, *Antipyretic effect of ketoprofen in the treatment of respiratory diseases in cattle*, Proceedings of the XVIII World Buiatrics Congress, Bologna, Italy, August 29 - September 2, 1994, 1343-1345, se describe la administración por vía intramuscular de ketoprofeno a ganado vacuno afectado por enfermedades respiratorias como complemento de la terapia con antibióticos.

30 La aplicación individual de los medicamentos veterinarios a una colectividad de animales es muy laboriosa, ya que requiere la administración de la dosis correspondiente a cada uno de los animales durante varios días.

35 En la solicitud de patente española ES-A-2189682 se describe el empleo de una composición acuosa de ketoprofeno salificado con L-arginina en el tratamiento simultáneo de un colectivo de animales a través del agua de bebida.

Dicha composición contiene un 3% de ketoprofeno expresado en peso/volumen (p/v), un 5,5% de L-arginina expresado en (p/v), un 2,0% de alcohol benéfico expresado en (p/v), una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH de la misma a 6,5, y agua purificada como vehículo.

40 En dicha solicitud de patente se describen otras composiciones acuosas de ketoprofeno, que no presentaban unas características apropiadas para ser administradas a través del agua de bebida.

45 Por ejemplo, para obtener una solución de la sal sódica de ketoprofeno ajustada a un valor de pH 6,5 era necesario el empleo de un contenido considerable de 1-metil-2-pirrolidona (60% en peso/volumen), o bien un tensioactivo no iónico como un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, que tenía tendencia a la formación de espuma. Finalmente, una composición con tampón fosfato (fosfato disódico y fosfato monopotásico) para ajustar el pH y un 60% (p/v) de 1-metil-2-pirrolidona no presentaba una buena solubilidad.

50 Estas dificultades son debidas a que el ketoprofeno es un principio activo prácticamente insoluble en agua, y es necesario el empleo de co-disolventes, tensioactivos, y/o la formación de sales para conseguir la solubilización del mismo en agua.

55 En dicha solicitud de patente se describe que la composición se diluye en el agua de bebida y se administra a través de la misma a los animales como tratamiento coadyuvante al tratamiento antibacteriano del Síndrome Respiratorio Bovino en colectividades de terneros y terneros lactantes, y del Complejo Respiratorio Porcino en colectividades de cerdos de engorde.

60 Según se describe en el artículo de L. Reeve-Johnson, *Water medication and the treatment of respiratory diseases in pigs*, The Pig Journal, 1998, 42, 74-86, el empleo de agua de bebida medicada es un método rutinario en toda la Unión Europea, y que los veterinarios eligen dicho procedimiento por su eficacia, coste y comodidad.

65 Teniendo en cuenta pues que el tratamiento antiinflamatorio con ketoprofeno en combinación con un tratamiento antimicrobiano permite acelerar la desaparición de los signos clínicos y obtener una curación más rápida en los animales, y que la administración de medicamentos a animales a través del agua de bebida es una práctica muy extendida por su eficacia, coste y comodidad, subsiste la necesidad de disponer de nuevas composiciones de ketoprofeno que permitan la administración simultánea de dicho principio activo a colectividades de animales a través del agua de bebida.

Objeto de la invención

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición veterinaria de ketoprofeno en forma de solución acuosa estable que se puede emplear para ser administrada a los animales a través del agua de bebida.

Forma parte del objeto de la invención una composición veterinaria de ketoprofeno.

También forma parte del objeto de la invención la utilización de dicha composición veterinaria para la elaboración de una preparación bebible para el tratamiento simultáneo por vía oral de procesos que cursan con inflamación, fiebre y/o dolor en un colectivo de animales.

Forma parte también del objeto de la invención una preparación bebible que incluye dicha composición veterinaria y agua de bebida.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es una composición veterinaria en forma de solución acuosa estable que consiste esencialmente en:

- 1) entre el 1% y el 15% expresado en peso/volumen de ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico como principio activo,
- 2) entre el 0,65% y el 10% expresado en peso/volumen de trometamol,
- 3) entre el 2% y el 10% expresado en peso/volumen de propilenglicol,
- 4) una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5, y
- 5) agua como vehículo.

Dicha composición veterinaria es apropiada para la elaboración de una preparación bebible con agua de bebida para ser administrada a animales.

En esta descripción la expresión de porcentaje expresado en peso/volumen se refiere al porcentaje en peso de un determinado componente con respecto al volumen total de composición.

Composición veterinaria

El principio activo de la composición veterinaria de la invención es el compuesto cuyo nombre químico es el ácido 2-(3-benzoilfenil)-propanoico.

Dicho ácido es un compuesto que tiene un átomo de carbono quiral y está formado por una mezcla de los dos enantiómeros. La denominación común internacional (DCI) ketoprofeno designa a la mezcla racémica que contiene los dos isómeros ópticos, *R* y *S*. Se ha descrito que la actividad terapéutica del mismo reside principalmente en el enantiómero *S*, denominado dexketoprofeno.

El ketoprofeno y cada uno de sus enantiómeros pueden prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en la patente estadounidense US3641127.

El principio activo de la composición veterinaria de la invención se selecciona entre el grupo formado por ketoprofeno, el compuesto racémico, y dexketoprofeno, el enantiómero *S*. Preferiblemente se emplea el compuesto racémico ketoprofeno.

En la composición veterinaria de la invención el contenido de principio activo está comprendido entre el 1% y el 15% expresado en peso/volumen, preferiblemente entre el 1,5% y el 12%, más preferiblemente entre el 2,5% y el 10%, aún más preferiblemente entre el 3% y el 8%, y aún más preferiblemente entre el 5% y el 7%. Un contenido de principio activo particularmente preferido es el 6% expresado en peso/volumen.

El principio activo de la composición de la invención, análogamente a otros ácidos arilpropanoicos, tiene en su estructura un grupo aromático lipófilo, que es el responsable de su baja solubilidad en agua.

Para mejorar la solubilidad del ketoprofeno se ha descrito la salificación con aminoácidos básicos o la formación de sales metálicas. Por ejemplo en la solicitud de patente española ES-A-2189682 se describe la sal de ketoprofeno con L-arginina; en el artículo de Fujimura *et al.*, Oyo Yakuri, 1977, 12,709, se describe la sal sódica; en la solicitud de patente europea EP-A-0245126 se describe la sal cálcica; en la solicitud de patente española ES-A-

2016503 se describe la sal de zinc; y en la solicitud de patente británica GB-A-2154233 se describe la sal de aluminio.

5 En la composición veterinaria de la invención se emplea una combinación de agentes solubilizantes: el trometamol y el propilenglicol, para mantener el principio activo solubilizado en la solución acuosa.

El trometamol es el 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, conocido también como TRIS o trometamina, y que está disponible comercialmente a través, por ejemplo, de la compañía Sigma-Aldrich.

10 Dicho compuesto tiene un grupo amino primario que forma una sal con el grupo carboxílico del ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico.

En la composición de la invención se emplea preferiblemente trometamol para formar *in situ* una sal del principio activo soluble en agua.

15 No obstante, también se puede emplear la sal de ketoprofeno y trometamol o la sal de dexketoprofeno y trometamol en forma sólida, preparadas por ejemplo de acuerdo con el procedimiento que se describe en la solicitud de patente PCT WO-A-94/11332.

20 En la composición de la invención, el contenido de trometamol está comprendido entre el 0,65% y el 10% expresado en peso/volumen, preferiblemente entre el 1,0% y el 7,8%, más preferiblemente entre el 1,6% y el 6,5%, aún más preferiblemente entre el 1,9% y el 5,2%, y aún más preferiblemente entre el 3,3% y el 4,5%. Un contenido de trometamol particularmente preferido es el 3,9% expresado en peso/volumen.

25 Cuando se prepara *in situ* la sal de ketoprofeno o de cualquiera de sus enantiómeros y trometamol, la cantidad de trometamol que se incluye en la composición de la invención se calcula con relación a la cantidad de principio activo presente en la misma.

30 En general se emplea un exceso de trometamol con respecto a la relación equimolecular, por ejemplo, entre un 25% y un 50% en exceso, preferiblemente entre un 30% y un 40%, y más preferiblemente entre un 35% y un 37%.

El propilenglicol es el propano-1,2-diol que se emplea en la composición de la invención como co-disolvente para estabilizar la sal del ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico y trometamol.

35 En la composición de la invención se emplea entre el 2% y el 10% expresado en peso/volumen de propilenglicol, preferiblemente entre el 2,5% y el 8%, y aún más preferiblemente entre el 3% y el 5%. Un contenido de propilenglicol particularmente preferido es el 4% expresado en peso/volumen.

El vehículo de la composición de la invención es agua, preferiblemente agua purificada.

40 La composición de la invención se ajusta a un valor de pH comprendido entre 6,5 y 7,5 con ácido cítrico como agente tamponante.

La cantidad de ácido cítrico para ajustar el pH es variable, y se puede determinar mediante experimentos de rutina.

45 En el caso de una composición veterinaria con un 6% en (p/v) de ketoprofeno, la cantidad de ácido cítrico monohidrato como agente tamponante está habitualmente comprendida entre 5 y 6 g por litro de composición.

50 Otros agentes tamponantes también pueden ser apropiados para ajustar el pH de la solución, como por ejemplo la combinación del fosfato monosódico y del fosfato disódico, la combinación del fosfato monopotásico y del fosfato disódico, o la combinación del fosfato monosódico y del fosfato dipotásico.

La composición veterinaria de la invención puede contener adicionalmente otros excipientes seleccionados entre el grupo formado, por ejemplo, por agentes conservantes, aromatizantes, saborizantes, y colorantes.

55 Entre los agentes conservantes se pueden mencionar, entre otros, el alcohol bencílico o los derivados de alquilparabén, también denominados parabenos.

60 El alcohol bencílico se puede emplear en una concentración comprendida entre el 0,3% y el 3%, preferiblemente entre el 0,5% y el 2%.

Los derivados de alquilparabén se pueden emplear solos o en combinación para obtener una mayor efectividad antimicrobiana. Dichos compuestos están disponibles comercialmente en forma ácida o en forma de sal, de modo que pueden emplearse en cualquiera de estas presentaciones. En el caso de emplear una mezcla de metilparabén y propilparabén, habitualmente la cantidad de metilparabén está comprendida entre 1,2 mg/ml y 2,0 mg/ml, preferiblemente entre 1,4 mg/ml y 1,8 mg/ml y en especial entre 1,5 mg/ml y 1,7 mg/ml; y la cantidad de propilparabén está comprendida generalmente entre 0,12 mg/ml y 0,26 mg/ml, preferiblemente entre 0,15 mg/ml y 0,23 mg/ml y en especial entre 0,18 mg/ml y 0,20 mg/ml.

Como ejemplos de saborizantes se pueden mencionar cloruro sódico, etilmaltol, etilvainilla, vainilla y mentol. Ejemplos de aromatizantes son aroma de menta, aroma de caramelo y aroma de limón, aunque también puede estar presente cualquier otro aroma adecuado.

5 Dichos aromas se pueden encontrar comercialmente en forma de mezclas con otras sustancias para facilitar su dosificación.

Una composición veterinaria de la invención especialmente preferida es aquella que consiste esencialmente en:

- 10 1) entre el 5% y el 7% en peso/volumen de ketoprofeno como principio activo,
2) entre el 3,5% y el 4,0% en peso/volumen de trometamol,
15 3) entre el 3% y el 5% en peso/volumen de propilenglicol,
4) una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5, y
5) agua como vehículo.

20 Una composición veterinaria de la invención más particularmente preferida es aquella que consiste esencialmente en:

- 1) el 6% en peso/volumen de ketoprofeno como principio activo,
25 2) el 3,9% en peso/volumen de trometamol,
3) el 4% en peso/volumen de propilenglicol,
4) una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5, y
30 5) agua como vehículo.

El procedimiento para preparar la composición veterinaria de la invención comprende por ejemplo la disolución de ketoprofeno en una solución de trometamol en agua purificada. De este modo se forma *in situ* la sal de ketoprofeno y trometamol. También se puede emplear la sal de ketoprofeno y trometamol previamente formada. A continuación se añade el propilenglicol como co-disolvente, y finalmente se ajusta el pH con ácido cítrico a un valor comprendido entre 6,6 y 7,5.

35 Sorprendentemente se ha comprobado que la composición desarrollada que comprende la combinación de trometamol y propilenglicol para solubilizar el ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico se mantiene estable, y que además es estable tras ser diluida en cantidades considerables de agua de bebida, incluso en presencia de sales cálcicas.

Una composición de la invención preparada con ketoprofeno como principio activo se sometió a ensayos de estabilidad durante 24 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (HR) y también durante 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.

45 Al finalizar dichos períodos de estabilidad la solución permaneció límpida e incolora, el contenido de ketoprofeno se mantuvo dentro de especificaciones (entre 5,7% y 6,3% en peso/volumen), el pH se mantuvo dentro de especificaciones (6,5-7,5), el contenido de las impurezas A, C, F y G descritas en la monografía del ketoprofeno de la Farmacopea Europea na 01/2008:0922 se mantuvo por debajo del 0,006% para cada una de ellas, y el contenido de productos de degradación se mantuvo por debajo del 0,018%.

Preparación bebible

55 También forma parte del objeto de la invención la utilización de la composición veterinaria de la invención para la elaboración de una preparación bebible para el tratamiento simultáneo por vía oral de procesos que cursan con inflamación, fiebre, y/o dolor en un colectivo de animales.

60 Forma parte también del objeto de la invención una preparación bebible para el tratamiento simultáneo por vía oral de procesos que cursan con inflamación, fiebre, y/o dolor en un colectivo de animales, que comprende:

- 1) una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición veterinaria de la invención y
2) agua de bebida.

65 La preparación bebible que comprende el ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico como principio activo es una preparación que puede ser bebida por los animales.

En el contexto de la invención, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéutico en el animal.

5 Habitualmente se considera que dicha cantidad está comprendida entre 1 mg y 5 mg por kg de peso vivo de animal al día. Preferiblemente la posología es de 3 mg de ketoprofeno por kg de peso vivo por día.

La preparación bebible de la invención puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende mezclar la composición veterinaria de la invención con agua de bebida para animales.

10 La cantidad de composición veterinaria de la invención que se mezcla con el agua de bebida puede variar dentro de un amplio intervalo. La relación entre la composición veterinaria y el agua de bebida depende de varios factores como, por ejemplo, la concentración de ketoprofeno en la composición veterinaria, la cantidad de agua ingerida por el animal, y la dosis de ketoprofeno a administrar a cada animal.

15 Debido a la forma de administración, y a que el consumo de agua diario de un animal depende de la condición clínica del mismo, de las condiciones climatológicas y del peso del animal, para asegurar una dosificación correcta, en general, se ajusta la concentración de principio activo en el agua de bebida teniendo en cuenta el consumo diario de agua.

20 A modo ilustrativo, en el caso de disponer de una composición veterinaria que contiene el 6% de ketoprofeno en peso/volumen, la preparación bebible se puede elaborar con entre 0,1 ml y 5,0 ml de composición veterinaria por litro de agua, preferiblemente entre 0,15 ml y 1,0 ml, más preferiblemente entre 0,25 ml y 0,8 ml, y aun más preferiblemente entre 0,4 ml y 0,6 ml.

25 De esta forma la preparación bebible contiene entre 6 mg y 300 mg de ketoprofeno por litro de preparación bebible, preferiblemente entre 9 mg/l y 60 mg/l, más preferiblemente entre 15 mg/l y 48 mg/l, y aún más preferiblemente entre 24 mg/l y 36 mg/l.

30 La posología de 3 mg de ketoprofeno por kg de peso vivo por día se puede conseguir por ejemplo administrando la composición veterinaria de la invención con un contenido del 6% en peso/volumen de ketoprofeno a razón de 0,5 ml por litro de agua de bebida, que equivale a una concentración de 30 mg de ketoprofeno por litro de agua.

35 Para la elaboración de la preparación bebible se puede emplear cualquier tipo de agua de bebida. Por ejemplo se puede elaborar con agua dura o con agua blanda, ya que la composición veterinaria de la invención permanece estable al menos durante 24 horas con independencia del tipo de agua empleado.

La preparación bebible de la invención puede ser utilizada para el tratamiento simultáneo por vía oral de un colectivo de animales que presentan síntomas de inflamación, fiebre y/o dolor.

40 El término “tratamiento simultáneo” se refiere a que todos los animales pueden recibir el tratamiento con ketoprofeno a la vez, ya que el principio activo se encuentra en el agua de bebida que está a disposición de todos los animales.

45 El término “colectivo de animales” se refiere a un conjunto de animales, como por ejemplo, el conjunto de animales que se encuentra en una instalación de ganadería intensiva.

50 Los síntomas de inflamación, fiebre y/o dolor se refieren a procesos patológicos que cursan con uno o más de dichos síntomas. Habitualmente dichas patologías son de origen infeccioso, en este caso, la administración de ketoprofeno se efectúa como coadyuvante del tratamiento antimicrobiano, como por ejemplo en el caso del Síndrome Respiratorio Bovino o el Complejo Respiratorio Porcino.

55 Una preparación bebible, preparada por dilución en agua dura de una composición veterinaria que comprendía ketoprofeno como principio activo, se sometió a ensayos de estabilidad durante 24 horas a 25°C, y se observó que el contenido de ketoprofeno se mantuvo entre el 100% y el 103,17%. En el caso de emplear agua blanda para elaborar la preparación bebible, el contenido de ketoprofeno se mantuvo entre el 100% y el 101,17% tras dicho período de tiempo.

60 Por tanto, de estos resultados se desprende que la composición veterinaria de la invención resulta apropiada para administrar ketoprofeno a una colectividad de animales simultáneamente a través de una preparación bebible en forma de agua de bebida.

A continuación, a los efectos de completar de forma suficiente la anterior descripción, se exponen los siguientes ejemplos.

65

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 *Preparación de una composición veterinaria de ketoprofeno en forma de solución acuosa apropiada para ser diluida con agua de bebida*

En un reactor de 250 l, de acero inoxidable equipado con un agitador se introdujeron aproximadamente 221 l de agua purificada y se puso en marcha agitador.

10

A temperatura ambiente, se añadieron 9,70 kg de trometamol, y se mantuvo entre 5 y 15 minutos en agitación hasta obtener la disolución completa. A continuación se añadieron lentamente 15,00 kg de ketoprofeno (considerando una riqueza del 100,0%) a la solución anterior, y se mantuvo entre 10 y 15 minutos en agitación hasta obtener la disolución completa.

15

A continuación se añadieron 10,00 kg de propilenglicol a la solución anterior, y se mantuvo en agitación unos 5 minutos.

20

Finalmente, se ajustó el valor de pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5 con unos 1,33 kg de ácido cítrico monohidratado.

Se obtuvieron unos 250 l de la composición veterinaria de ketoprofeno según la invención.

25 Ejemplo 2

Estabilidad de la composición veterinaria de ketoprofeno

30 Se fabricaron tres lotes de la solución acuosa de ketoprofeno siguiendo sustancialmente el procedimiento del Ejemplo 1, y varias muestras de los mismos se mantuvieron en envases cerrados de 5 l en estabilidad durante 24 meses a una temperatura de 25°C±2 y bajo una humedad relativa del 60%±5, y también durante 6 meses en un ensayo de estabilidad acelerada a 40°C±2 y bajo una humedad relativa del 75%±5.

35 Periódicamente durante los ensayos, las muestras se valoraron con relación al aspecto de la solución, el contenido de ketoprofeno, el valor de pH, el contenido de impurezas, y el contenido de productos de degradación.

Los resultados del ensayo de estabilidad se presentan en las Tablas I a V:

40

TABLA I

45

50

55

60

65

Lote	Aspecto inicial	Aspecto (24 meses a 25° C y 60%HR)	Aspecto (6 meses a 40° C y 75%HR)
1	Solución límpida e incolora	Solución límpida e incolora	Solución límpida e incolora
2	Solución límpida e incolora	Solución límpida e incolora	Solución límpida e incolora
3	Solución límpida e incolora	Solución límpida e incolora	Solución límpida e incolora

Se puede observar que todas las muestras presentaron un aspecto correcto tras los ensayos de estabilidad.

TABLA II

Lote	% Ketoprofeno inicial	% ketoprofeno (24 meses a 25° C y 60%HR)	% ketoprofeno (6 meses a 40° C y 75%HR)
1	5,98	6,07	6,10
2	6,10	5,85	5,79
3	5,91	5,83	6,02

Se puede observar que el contenido de ketoprofeno se mantuvo dentro de especificaciones (5,7% - 6,3%) después de los ensayos de estabilidad.

TABLA III

Lote	pH inicial	pH (24 meses a 25° C y 60%HR)	pH (6 meses a 40° C y 75%HR)
1	6,93	6,86	6,91
2	6,92	6,86	6,89
3	6,96	6,87	6,91

Se puede observar que el pH se mantuvo dentro del intervalo especificado (6,5-7,5) tras finalizar los ensayos de estabilidad.

TABLA IV

Lote	Impurezas iniciales	Impurezas (6 meses a 25° C y 60%HR)	Impurezas (6 meses a 40° C y 75%HR)
1	< 0,006%	< 0,006%	< 0,006%
2	< 0,006%	< 0,006%	< 0,006%
3	< 0,006%	< 0,006%	< 0,006%

Se puede observar que cada una de las impurezas se mantuvo por debajo del 0,006% tras finalizar los ensayos de estabilidad.

5

TABLA V

10

15

20

25

Lote	Productos de degradación iniciales	Productos de degradación (24 meses a 25° C y 60%HR)	Productos de degradación (6 meses a 40° C y 75%HR)
1	< 0,006%	< 0,018%	< 0,018%
2	< 0,006%	< 0,018%	< 0,018%
3	< 0,006%	< 0,018%	< 0,018%

30

Se puede observar que los productos de degradación totales se mantuvieron por debajo del 0,018% tras finalizar los ensayos de estabilidad.

Ejemplo 3

35

Estabilidad de una preparación bebible elaborada con la composición veterinaria de ketoprofeno

40

En un vaso de 2 l se colocó 1 l de agua dura preparada según la directriz ICH EMEA/CVMP/540/03 Rev 1, y 0,5 ml de una composición veterinaria de ketoprofeno como la del Ejemplo 1. Así se obtuvo una preparación bebible que contenía 30 µg/ml de ketoprofeno.

El agua dura contenía 5024 mg de cloruro cálcico dihidrato en 10 l de agua desionizada y el pH se ajustó a un valor comprendido entre 8 y 9.

45

En otro vaso de 2 l se colocó 1 l de agua blanda preparada según la misma directriz anterior, y 0,5 ml de una composición veterinaria de ketoprofeno como la del Ejemplo 1. Así se obtuvo una preparación bebible que contenía 30 µg/ml de ketoprofeno.

50

El agua blanda contenía 293,3 mg de cloruro cálcico dihidrato en 10 l de agua desionizada y el pH se ajustó a un valor comprendido entre 6 y 7.

Ambas preparaciones se mantuvieron a una temperatura de 25°C±2 y se tomaron muestras a las 2, 4, 8, 12, y 24 horas.

55

El contenido de ketoprofeno se analizó por espectrometría ultravioleta a una longitud de onda de 260 nm.

60

65

En la Tabla VI se presentan los resultados obtenidos con la preparación bebible elaborada con agua dura, que corresponden a las concentraciones de ketoprofeno en la preparación bebible y a los porcentajes respecto al valor teórico determinados para cada tiempo:

TABLA VI

Tiempo (horas)	Concentración determinada ($\mu\text{g/ml}$)	%
0	30,00	100,00
2	30,10	100,33
4	30,10	100,33
8	30,35	101,17
12	30,45	101,50
24	30,95	103,17

Los valores determinados de la concentración de ketoprofeno no presentan diferencias significativas, por lo que se puede concluir que la composición veterinaria de ketoprofeno es apropiada para ser diluida en agua dura para elaborar la preparación bebible para ser administrada a los animales.

En la Tabla VII se presentan los resultados obtenidos con la preparación bebible elaborada con agua blanda, que corresponden a las concentraciones de ketoprofeno en la preparación bebible y a los porcentajes respecto al valor teórico determinados para cada tiempo:

TABLA VII

Tiempo (horas)	Concentración determinada ($\mu\text{g/ml}$)	%
0	30,00	100,00
2	30,25	100,83
4	30,30	101,00
8	30,25	100,83
12	30,35	101,17
24	30,25	100,83

ES 2 350 670 B1

Los valores determinados de la concentración de ketoprofeno no presentan diferencias significativas, por lo que se puede concluir que la composición veterinaria de ketoprofeno es apropiada para ser diluida en agua blanda para elaborar la preparación bebible para ser administrada a los animales.

5 El contenido de ketoprofeno de las muestras se analizó también mediante la técnica analítica HPLC, empleándose para ello un cromatógrafo Agilent Technologies modelo 1100, una columna Zorbax SB-Phenyl (longitud = 25 cm, diámetro = 0,46 cm), y una fase móvil formada por acetonitrilo (Disolvente A) y solución tampón de dihidrógeno fosfato de potasio 0,339% en peso/volumen (Disolvente B) en una proporción 40/60. El análisis se efectuó a una temperatura de 45°C, el volumen de inyección fue de 20 μ l, el caudal de 1,5 ml/min, y la detección se efectuó mediante un detector ultravioleta a una longitud de onda de 233 nm.

Los resultados obtenidos por HPLC fueron sustancialmente análogos a los resultados obtenidos por espectrometría ultravioleta.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición veterinaria en forma de solución acuosa estable **caracterizada** porque consiste esencialmente en:

- 1) entre el 1% y el 15% en peso/volumen de ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico como principio activo,
- 2) entre el 0,65% y el 10% en peso/volumen de trometamol,
- 3) entre el 2% y el 10% en peso/volumen de propilenglicol,
- 4) una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5, y
- 5) agua como vehículo.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el principio activo se selecciona entre el grupo formado por ketoprofeno, y dexketoprofeno.

3. Composición según la reivindicación 2, **caracterizada** porque el principio activo es ketoprofeno.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el contenido de ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico está comprendido entre el 5% y el 7%.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el contenido de trometamol está comprendido entre el 3,3% y el 4,5% expresado en peso/volumen.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque el contenido de propilenglicol está comprendido entre el 3% y el 5% expresado en peso/volumen.

7. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque consiste esencialmente en:

- 1) entre el 5% y el 7% en peso/volumen de ketoprofeno como principio activo,
- 2) entre el 3,5% y el 4,0% en peso/volumen de trometamol,
- 3) entre el 3% y el 5% en peso/volumen de propilenglicol,
- 4) una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5, y
- 5) agua como vehículo.

8. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada** porque consiste esencialmente en:

- 1) el 6% en peso/volumen de ketoprofeno como principio activo,
- 2) el 3,9% en peso/volumen de trometamol,
- 3) el 4% en peso/volumen de propilenglicol,
- 4) una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5, y
- 5) agua como vehículo.

9. Preparación bebible para el tratamiento simultáneo por vía oral de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor en un colectivo de animales, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y agua de bebida.

10. Utilización de la composición veterinaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la elaboración de una preparación bebible para el tratamiento simultáneo por vía oral de procesos que cursan con fiebre, inflamación y/o dolor en un colectivo de animales.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud:200901431

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.06.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 5183829 A (CALDWELL) 02.02.1993, ejemplo 9.	1-10
A	US 5808069 A (BOSONE et al.) 15.09.1998, ejemplo 2.	1-10
A	WO 9411332 A1 (LABORATORIOS MENARINI S.A.) 26.05.1994, ejemplos.	1-10
A	WO 9507103 A1 (THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY) 16.03.1995, ejemplo III.	1-10
A	ES 2189682 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 01.07.2003, reivindicaciones.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
13.12.2010

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/192 (01.01.2006)

A61K31/133 (01.01.2006)

A61K9/08 (01.01.2006)

A61P29/00 (01.01.2006)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.12.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 5183829 A	02.02.1993
D02	US 5808069 A	15.09.1998
D03	WO 9411332 A1	26.05.1994
D04	WO 9507103 A1	16.03.1995
D05	ES 2189682 A1	01.07.2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición veterinaria en forma de solución acuosa estable caracterizada porque consiste en: 1) entre 1-15% de ácido (2-(3-benzoilfenil) propanoico; 2) entre 0,65-10% de trometamol; 3) entre 2-10% de propilenglicol; 4) una cantidad suficiente de ácido cítrico para ajustar el pH a un valor comprendido entre 6,5 y 7,5; y 5) agua como vehículo. Esta composición es apropiada para ser administrada a los animales a través del agua de bebida.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas líquidas para la administración de antiinflamatorios no esteroideos por vía oral. En el ejemplo 9 se preparan composiciones que contienen ketoprofeno (1,5%), trometamina (0,71%) y propilenglicol (25%), junto con otros componentes: etanol, sacarina sódica, polivinilpirrolidona (PVP K 28-32), una mezcla de sorbitol/glicerina y agua.

No se han encontrado documentos que recojan la composición específica detallada en la reivindicación 1 de la solicitud. Tampoco existen indicios en el estado de la técnica que lleven al experto en la materia a concebir una formulación con esa composición exacta, prescindiendo de determinados componentes de las composiciones divulgadas en D01.

Por tanto, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1-10 de la invención es nueva y posee actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes).