



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 602**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/65** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01997308 .0**

96 Fecha de presentación : **27.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1345611**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54

Título: **Una formulación antibiótica/analgésica y método de elaboración de esta formulación.**

30

Prioridad: **27.11.2000 US 723064**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.04.2011**

73

Titular/es: **IVX ANIMAL HEALTH, Inc.**  
**3915 South 48th Street Terrace**  
**St. Joseph, Missouri 64503, US**

72

Inventor/es: **Mihalik, Richard**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 356 602 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**

Una formulación antibiótica/analgésica y método de elaboración de esta formulación.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención concierne a una formulación para combatir la infección, contrarrestar la inflamación y bajar la fiebre. Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación antibiótica/analgésica para su uso en aplicaciones veterinarias.

10 Los antibióticos y analgésicos están disponibles actualmente en formulaciones separadas, pero frecuentemente se administran aproximadamente al mismo tiempo. Una desventaja de las formulaciones disponibles actualmente es que los antibióticos y analgésicos deben administrarse separadamente. Como resultado, deben administrarse dos dosis cada vez que se administran ambos.

Para superar esta desventaja, se necesitan formulaciones que incluyan tanto un antibiótico como un analgésico. Estas formulaciones deberían estar disponibles en forma tópica o inyectable.

**SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que contenga tanto un antibiótico como un analgésico, de manera que ambos puedan administrarse conjuntamente.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método de elaboración de una formulación antibiótica/analgésica.

20 De acuerdo con la presente invención, el precedente y otros objetos se alcanzan con una formulación antibiótica/analgésica que comprende una mezcla de florfenicol y flunixin meglumina, y al menos un disolvente suficiente para disolver todos los componentes.

Objetos adicionales, ventajas y características novedosas de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte será claro para los expertos en la materia tras examinar lo siguiente, o puede aprenderse de la práctica de la invención. Los objetos y ventajas de la invención pueden conseguirse y lograrse por medio de los instrumentos y combinaciones particularmente puestos de manifiesto en las reivindicaciones adjuntas.

**25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES REFERIDAS**

La formulación de la presente invención es una formulación efectiva inyectable o de uso tópico para combatir la infección, contrarrestar la inflamación y bajar la fiebre. Esta formulación comprende florfenicol, flunixin meglumina y al menos un disolvente suficiente para disolver todos los componentes.

30 El antibiótico en la formulación de la presente invención funciona suprimiendo o destruyendo microorganismos y actúa para tratar y prevenir enfermedades. El antibiótico que puede emplearse en esta formulación es florfenicol.

El analgésico en la formulación de la presente invención actúa como antiinflamatorio y antipirético. Contrarresta la inflamación, baja la fiebre, y alivia el dolor. Puede estar en forma esteroidea o no esteroidea. El analgésico que puede emplearse en esta formulación es flunixin meglumina.

35 El disolvente que puede emplearse en la formulación de la presente invención puede incluir, pero sin limitación a, N-metil-2-pirrolidona, glicerol formal, 2-pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, N,5-dimetil-2-pirrolidona, 3,3-dimetil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-etiloxi-2-pirrolidona, N-etilen-2-pirrolidona, 1-pirrolidona, agua, monobutil éter de dietilenglicol, benzoato de bencilo, alcohol isopropílico, xilenos o combinaciones de los mismos. Sin embargo, cuando el florfenicol se emplee como antibiótico, el agua no debería emplearse como el único disolvente.

40 Mientras que un antibiótico, un analgésico y un disolvente sean los únicos componentes necesarios en la formulación de la presente invención, pueden añadirse un número de componentes opcionales para mejorar diversas propiedades de la formulación. Dichos componentes opcionales pueden incluir un antioxidante, un agente solubilizador, un agente complejante, un conservante, un agente regulador del pH, un tampón, o combinaciones de los mismos.

45 Ejemplos de antioxidantes que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, edetato disódico, metabisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, acetato de vitamina E, vitamina C, vitamina B<sub>12</sub>, o combinaciones de los mismos.

50 El agente solubilizador para la formulación de la presente invención puede ser, pero sin limitación, polipirrolidona reticulada, tal como povidona C-15 (con 15 unidades de monómero), óxido de magnesio, óxido de calcio, o combinaciones de los mismos. Preferentemente, se incluye un agente solubilizante en la formulación

cuando cualquier sal o la oxitetraciclina sea parte de la formulación.

5 Los agentes complejantes son un tipo de agente solubilizador y pueden estar presentes como los agentes solubilizantes catalogados arriba o además de los agentes solubilizantes. Los ejemplos de agentes complejantes que puede emplearse incluyen, pero sin limitación, óxido cálcico, cloruro cálcico, óxido magnésico, sales borato, cualquier polímero soluble de 2-pirrolidona tal como la polipirrolidona reticulada o la polivinil pirrolidona, o combinaciones de los mismos.

10 Los ejemplos de conservantes que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, alcohol bencílico, alcohol etílico, parabenos tales como metil-, etil-, propil-, o butil-parabeno, clorobutanol, benzoato sódico, ácido benzoico, cloruro de miristil-gamma-picolinio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de cetilpiridinio, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, metilparabeno sódico, fenol, alcohol feniletílico, benzoato potásico, sorbato potásico, propilparabeno sódico, deshidroacetato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timol, o combinaciones de los mismos.

El agente regulador del pH puede ser ácido clorhídrico. El tampón puede ser monoetanolamina.

15 El antibiótico deseablemente está presente en la formulación en una cantidad eficaz para suprimir o destruir microorganismos indeseables. La cantidad total de antibiótico empleada en la formulación de la presente invención puede ser de aproximadamente el 1-60% peso/volumen (p/v). Preferiblemente, la formulación de la presente invención incluye aproximadamente el 15-40% p/v de antibiótico. Más preferiblemente, la formulación incluye aproximadamente el 30-40% p/v de antibiótico.

20 El analgésico deseablemente está presente en la formulación en una cantidad eficaz para contrarrestar la inflamación y bajar la fiebre. La flunixina meglumina debería estar presente en la formulación de la presente invención en una cantidad de aproximadamente el 2-15% p/v. Preferiblemente, la formulación tiene aproximadamente el 5-12% p/v de flunixina meglumina. Más preferiblemente, se emplea flunixina meglumina a aproximadamente el 8-10% p/v. La cantidad de flunixina en la flunixina meglumina debería ser de aproximadamente el 1-5% p/v.

25 La cantidad de disolvente empleado en la formulación de la presente invención debería ser suficiente como para disolver todos los componentes de la formulación. El disolvente debería estar presente en una cantidad entre aproximadamente el 20-95% p/v, dependiendo de la concentración de antibiótico y analgésico presentes en la formulación.

30 Es deseable añadir un conservante a la formulación de la presente invención. El conservante funciona como agente bactericida y antimicrobiano. La cantidad total de conservante en esta formulación es de aproximadamente el 0-15% p/v. Preferiblemente, un conservante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01-10% p/v. Más preferiblemente, un conservante es de aproximadamente el 0,5-3% p/v de la formulación.

35 Si en la formulación está presente un antioxidante, éste es aproximadamente el 0,005-3% p/v de la formulación. Preferiblemente, éste es aproximadamente el 0,1-1% p/v de la formulación.

40 Si la polipirrolidona reticulada se emplea como solubilizante o agente complejante en la formulación, está presente como aproximadamente el 1-10% p/v de la formulación. Si están presentes en la formulación componentes que contienen magnesio o calcio, cada uno es aproximadamente el 1-20% p/v de la formulación. Si están presentes componentes que contienen pirrolidona, lo están aproximadamente del 5-90% p/v de la formulación, y, preferiblemente, son aproximadamente el 30-50% p/v de la formulación.

45 La formulación antibiótica/analgésica de la presente invención puede administrarse como un producto tópico o como una formulación parenteral. Preferiblemente, se administra como una formulación de inyección parenteral a gatos, perros, ganado, cerdos, ovejas, o aves de corral. Típicamente, la formulación se administra a animales en una dosis de 0,5-200 mg/kg de animal dependiendo de la intensidad del dolor, la inflamación, la fiebre y/o la infección y dependiendo del tipo de animal de que se trate. Preferiblemente, se administra en dosis de 1 a 150 mg/kg. Si se emplea agua en la formulación, el pH de la formulación debería estar entre 4 y 10 aproximadamente. Preferiblemente, la formulación tiene un pH entre 6 y 8 aproximadamente.

50 Lo siguiente son ejemplos de diversas formulaciones antibióticas/analgésicas y métodos de elaboración de estas formulaciones, incluyendo formulaciones de la presente invención. Estos ejemplos no significan de ningún modo una limitación del ámbito de esta invención.

Ejemplo 1

55 Se añadió N-metil-2-pirrolidona a un recipiente. Comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió al disolvente una cantidad de florfenicol equivalente al 30% p/v de la formulación final y se mezcló con el disolvente hasta que se disolvió. Una cantidad de flunixina meglumina equivalente al 4,15% p/v de la formulación final se añadió después y se mezcló con la disolución. Esta flunixina meglumina era flunixina al 2,5% p/v. A continuación, se

añadió alcohol bencílico en una cantidad equivalente al 2% p/v de la formulación final, y la disolución resultante se mezcló hasta que todos los componentes estuvieron adecuadamente disueltos. Con agitación continuada se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en cantidad suficiente como para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona añadida completó el balance de la formulación. La formulación resultante puede emplearse por vía parenteral o tópica.

#### Ejemplo 2

Se añadió N-metil-2-pirrolidona a un recipiente. Comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió al disolvente un cantidad de florfenicol equivalente al 60% p/v de la formulación final y se mezcló con el disolvente hasta que se disolvió. Una cantidad de flunixina meglumina equivalente al 8,29% p/v de la formulación final se añadió después y se mezcló con la disolución. Esta flunixina meglumina era flunixina al 5,00% p/v. A continuación, se añadió alcohol bencílico en una cantidad equivalente al 2% p/v de la formulación final, y la disolución resultante se mezcló hasta que todos los componentes estuvieron adecuadamente disueltos. Con agitación continuada se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en cantidad suficiente como para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona añadida completó el balance de la formulación. La formulación resultante puede emplearse por vía parenteral.

#### Ejemplo 3

Se añadió N-metil-2-pirrolidona a un recipiente. Comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió al disolvente un cantidad de florfenicol equivalente al 60% p/v de la formulación final y se mezcló con el disolvente hasta que se disolvió. Una cantidad de flunixina meglumina equivalente al 8,29% p/v de la formulación final se añadió después y se mezcló con la disolución. Esta flunixina meglumina era flunixina al 5,00% p/v. A continuación, se añadió alcohol bencílico en una cantidad equivalente al 10% p/v de la formulación final, y la disolución resultante se mezcló hasta que todos los componentes estuvieron adecuadamente disueltos. Con agitación continuada se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en cantidad suficiente como para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona añadida completó el balance de la formulación. La formulación resultante puede emplearse por vía parenteral.

#### Ejemplo 4

Se añadió N-metil-2-pirrolidona a un recipiente. Comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió al disolvente un cantidad de florfenicol equivalente al 50% p/v de la formulación final y se mezcló con el disolvente hasta que se disolvió. Una cantidad de flunixina meglumina equivalente al 6,91% p/v de la formulación final se añadió después y se mezcló con la disolución. Esta flunixina meglumina era flunixina al 4,17% p/v. A continuación, se añadió alcohol bencílico en una cantidad equivalente al 8,33% p/v de la formulación final, y la disolución resultante se mezcló hasta que todos los componentes estuvieron adecuadamente disueltos. Con agitación continuada, se añadió a la disolución una cantidad de glicerol formal equivalente al 16,6% p/v de la formulación final. Con agitación continuada se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en cantidad suficiente como para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona añadida completó el balance de la formulación. La formulación resultante puede emplearse por vía parenteral.

#### Ejemplo 5

Se añadió agua a un recipiente. Comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió al agua una cantidad de flunixina meglumina equivalente al 2,77% p/v de la formulación final y se mezcló con el agua hasta que se disolvió. Esta flunixina meglumina era flunixina al 1,67% p/v. A continuación, se añadió 2-pirrolidona en una cantidad equivalente al 40% p/v de la formulación final. Se añadió después polipirrolidona reticulada de tipo povidona C-15 (con 15 unidades de monómero), en una cantidad equivalente al 5,00% p/v de la formulación final. A continuación de esto, se añadió óxido de magnesio en una cantidad equivalente al 1,80% p/v de la formulación final. Se añadió después formaldehído sulfoxilato sódico en una cantidad equivalente al 0,20% p/v de la formulación final. A continuación, se añadió monoetanolamina en una cantidad equivalente al 0,3% p/v de la formulación final. Una cantidad de oxitetraciclina dihidrato equivalente al 24,04% p/v de la formulación final se añadió entonces y se mezcló con la disolución. Esta oxitetraciclina dihidrato era oxitetraciclina al 20,0% p/v. El pH de la formulación se ajustó añadiendo ácido clorhídrico en una cantidad equivalente al 0,022% p/v de la formulación final, y la disolución resultante se mezcló hasta que todos los componentes estuvieron adecuadamente disueltos. Con agitación continuada se añadió una cantidad complementaria de agua en cantidad suficiente como para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante. La cantidad total de agua añadida completó el balance de la formulación. La formulación resultante puede emplearse por vía parenteral.

#### Ejemplo 6

Se añadió agua a un recipiente. Comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió al agua una cantidad de base de gentamicina como sulfato de gentamicina equivalente al 8,50% p/v de la formulación final y se mezcló con el agua hasta que se disolvió. Una cantidad de dexametasona equivalente al 0,03% p/v de la formulación

5 final se añadió entonces y se mezcló con la disolución. A continuación, se añadió polietilenglicol 400 (con un peso molecular medio de 400 como se define en The Merck Index, 12ª edición, 1996) a la formulación en una cantidad equivalente al 7,5% p/v de la formulación final. Luego, se añadió metabisulfito sódico en una cantidad equivalente al 0,272% p/v de la formulación final. A continuación de esto, se añadió alcohol bencílico en una cantidad equivalente al 0,135% p/v de la formulación final. Seguidamente, se añadió metilparabeno en una cantidad equivalente al 0,180% p/v de la formulación final, y después se añadió propilparabeno en una cantidad equivalente al 0,020% p/v de la formulación final. Se añadió entonces alcohol etílico (95%) en una cantidad equivalente al 0,75% p/v de la formulación final. Luego, se añadió edetato disódico en una cantidad equivalente al 0,0085% p/v de la formulación final y la disolución resultante se mezcló hasta que todos los componentes estuvieron adecuadamente disueltos. 10 Con agitación continuada se añadió una cantidad complementaria de agua en cantidad suficiente como para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante. La cantidad total de agua añadida completó el balance de la formulación. La formulación resultante puede emplearse por vía parenteral.

#### Ejemplo 7

15 Se añadió N-metil-2-pirrolidona a un recipiente. Comenzó la agitación. Con agitación continuada, se añadió al disolvente un cantidad de florfenicol equivalente al 30% p/v de la formulación final y se mezcló con el disolvente hasta que se disolvió. Una cantidad de dexametasona equivalente al 0,067% p/v de la formulación final se añadió después y se mezcló con la disolución. Se añadió entonces a la disolución alcohol bencílico en una cantidad equivalente al 2,3% p/v de la formulación final. A continuación, se añadió polietilenglicol 400 a la formulación en una cantidad equivalente al 16,75% p/v de la formulación final. Se añadieron entonces a la disolución metilparabeno en una cantidad equivalente al 0,0603% p/v de la formulación final y propilparabeno en una cantidad equivalente al 0,0067% p/v de la formulación final. A continuación de esto, se añadió alcohol etílico en una cantidad equivalente al 1,675% p/v de la formulación final. Se añadió agua entonces en una cantidad equivalente al 14,6% p/v de la formulación final y la disolución resultante se mezcló hasta que todos los componentes estuvieron adecuadamente disueltos. Con agitación continuada se añadió una cantidad complementaria de N-metil-2-pirrolidona en cantidad suficiente como para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante. La cantidad total de N-metil-2-pirrolidona añadida completó el balance de la formulación. La formulación resultante puede emplearse por vía parenteral o de forma tópica. 20 25

30 De lo precedente, se verá que esta invención es una que está bien adaptada para lograr todos los fines y objetos expuestos anteriormente en este documento, junto con otras ventajas que son obvias e inherentes a la formulación. Se entenderá que ciertas características y subcombinaciones son de utilidad y pueden emplearse sin referencia a otras características y subcombinaciones. Esto se contempla con y está incluido en el alcance de las reivindicaciones. Puesto que muchas posibles realizaciones pueden efectuarse a partir de la invención sin apartarse del alcance de la misma, se entenderá que todo asunto expuesto en este documento debe interpretarse como ilustrativo y no en un sentido limitante.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación analgésica/antibiótica para uso veterinario, que comprende una mezcla de:  
florfenicol; flunixinina meglumina; y  
al menos un disolvente suficiente para disolver todos los componentes.
- 5 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N-5-dimetil-2-pirrolidona, 3,3-dimetil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-etiloxi-2-pirrolidona, N-etilen-2-pirrolidona, 1-pirrolidona, glicerol formal, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, agua, monobutil éter de dietilenglicol, benzoato de bencilo, alcohol isopropílico, xilenos, y combinaciones de los mismos.
3. La formulación de la reivindicación 1 o 2, que comprende además:  
un conservante.
- 10 4. La formulación de la reivindicación 3, en la que dicho conservante se selecciona entre el grupo que consiste en alcohol bencílico, alcohol etílico, parabenos, clorobutanol, benzoato sódico, ácido benzoico, cloruro de miristil-gamma-picolinio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de cetilpiridinio, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, metilparabeno sódico, fenol, alcohol feniletílico, benzoato potásico, sorbato potásico, propilparabeno sódico, deshidroacetato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timol, y combinaciones de los mismos.
- 15 5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones, que comprende además:  
uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en un antioxidante, un agente solubilizador, un tampón, y un agente complejante.
- 20 6. La formulación de la reivindicación 5, en la que dicha formulación está compuesta por un antioxidante seleccionado entre el grupo que consiste en edetato disódico, metabisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, acetato de vitamina E, vitamina C, vitamina B12, y combinaciones de los mismos.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha formulación está compuesta por antibiótico aproximadamente al 5-60% p/v, analgésico aproximadamente al 0,01-15% p/v, y disolvente aproximadamente al 20-95% p/v.
- 25 8. Las formulaciones de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha formulación está compuesta por antibiótico aproximadamente al 15-40% p/v, analgésico aproximadamente al 0,03-12% p/v, y disolvente aproximadamente al 20-85% p/v.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha formulación tiene un pH entre aproximadamente 4 y 10.
- 30 10. Un método de elaboración de una formulación antibiótica/analgésica, que comprende:  
mezclar florfenicol con un disolvente para formar una solución;  
añadir flunixinina meglumina; y  
mezclar dicha solución para formar una formulación antibiótica/analgésica.
11. El método de la reivindicación 10, que comprende además:  
añadir a dicha formulación uno o más componentes seleccionados entre el grupo que consiste en un conservante, un antioxidante, un agente complejante, un agente regulador del pH, un tampón, y un agente solubilizador.
- 35 12. Una formulación que comprende una mezcla de florfenicol, flunixinina meglumina, y un disolvente para su empleo en la fabricación de un medicamento para tratar una infección, contrarrestar una inflamación y bajar la fiebre en un animal.
- 40 13. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicha formulación es una formulación inyectable por vía parenteral, y se inyecta a través de la piel de dicho animal.
14. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en la que dicho animal es un gato, perro, caballo, vaca, cerdo, oveja o ave de corral.
- 45 15. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que dicha formulación se administra en una dosis de aproximadamente 0,5-200 mg/kg de animal.