



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 414**

51 Int. Cl.:
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97933652 .6**
96 Fecha de presentación : **03.07.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **0910363**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.1999**

54 Título: **Uso veterinario de un derivado de pleuromutilina.**

30 Prioridad: **04.07.1996 GB 9614017**
04.07.1996 GB 9614016
04.07.1996 GB 9614015
04.07.1996 GB 9614014
04.07.1996 GB 9614013
04.07.1996 GB 9614012
04.07.1996 GB 9614019
04.07.1996 GB 9614018

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2011

73 Titular/es: **SANDOZ AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Burch, David, George, Sidney;**
Ripley, Paul, Howard y
Zeisl, Erich

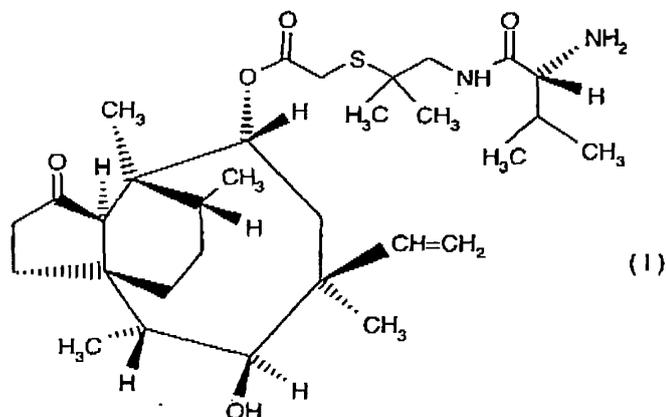
74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 364 414 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

Uso veterinario de un derivado de pleuromutilina



5 La invención se refiere a derivados de pleuromutilina. Trata del uso veterinario del compuesto de fórmula I, es decir 14-O-[1-[(R)-2-amino-3-metilbutirilamino]-2-metilpropan-2-iltioacetil]mutilina en forma de base libre o de sal veterinariamente aceptable, en la terapia de una enfermedad veterinaria cuya expresión se potencia al incrementar la carga ganadera, en lo sucesivo denominado brevemente en la presente memoria "el uso de la invención".

10 El compuesto de fórmula I en forma de base libre o de sal veterinariamente aceptable (Econor®) se denomina brevemente en la presente memoria "el agente de la invención". Preferiblemente, es una sal, especialmente en forma de sal de hidrocloreto. En esa forma se conoce bajo el nombre genérico hidrocloreto de valnemulina.

Ha de entenderse que el término "terapia" es aplicable al uso profiláctico así como al tratamiento curativo.

El compuesto de fórmula I en forma de base libre o en forma de sal quimioterapéuticamente o veterinariamente aceptable se conoce, p. ej., de EP 153 277 y sus equivalentes, p. ej. USP 4 675 330, específicamente como el Ejemplo 12 de la misma.

15 Se conoce de la misma, además,

- una actividad inhibidora contra diversas bacterias in vitro, a concentraciones de alrededor de 0,008 a 25 µg/ml;
- una actividad inhibidora in vitro contra micoplasmas y clamidia generalmente, a concentraciones de alrededor de 0,008 a 0,5 µg/ml,
- 20 - una actividad inhibidora in vivo en ratones, usando diversas cepas bacterianas, y sobre gallinas, usando cepas de micoplasmas, a una dosificación de alrededor de 12 a 50 mg/kg de peso corporal;
- una actividad antiparasitaria, en particular contra coccidios en aves de corral, a dosificaciones de 20-150 mg/kg de pienso; y
- 25 - actividad promotora del crecimiento en gallinas y cerdos in vivo, a una dosificación de 10-50 mg/kg de pienso, haciendo así al compuesto útil como un antibiótico antibacterianamente activo generalmente y, como un agente veterinario, en particular para el tratamiento quimioterapéutico de coccidiosis en aves de corral así como un promotor del crecimiento en gallinas y cerdos.

30 Hampson D, Manipulating Pig Prod. (5 Meet., 139-69, 1995) 3 Fig. 2 Tab. 203 se refiere a una prueba in vitro en la que cepas porcinas de *S. pilosicoli* eran sensibles a carbadox, lincomicina, metronidazol, tiamulina, tilosina y tetraciclina.

Se ha encontrado que, sorprendentemente, el agente de la invención es particularmente eficaz en la terapia de la enfermedad veterinaria cuya expresión se potencia al incrementar la carga ganadera, colitis (inflamación del colon) porcina asociada con infección por *Serpulina pilosicoli*.

35 Además, aún más sorprendentemente, se ha encontrado que la inducción de la resistencia al fármaco es extremadamente baja.

La invención trata así del uso veterinario que se define anteriormente.

El animal que sufre enfermedades veterinarias cuya expresión se potencia al incrementar la carga ganadera, p. ej., puede no haberse tratado todavía antibacterianamente con el agente de la invención, o no haber recibido todavía el agente de la invención para la promoción del crecimiento.

Colitis porcina asociada con infección por *Serpulina pilosicoli*:

- 5 La colitis puede diagnosticarse de manera convencional, p. ej. según se describe en manuales veterinarios tales como Taylor, D.J., en *Pig Diseases*, 6ª Ed. (1995), Publ. D.J. Taylor, Glasgow, Reino Unido, en las páginas 148-149. La actividad beneficiosa del agente de la invención en este uso se determina, p. ej., como sigue:

1. Valores de MIC:

- 10 Se incluyen nueve aislados de campo de WBHS procedentes de brotes de disentería porcina de piaras con y sin diarrea y ATCC 29796 (*Serpulina innocens*, grupo 3) (Fellström, C., *Res. Vet. Sci.* 59 [1995] 1-4. La identificación se basa en el patrón de hemólisis sobre TSA (agar de soja Tryticase) con sangre bovina al 5%, y en el ensayo para la producción de indol e hidrólisis de hipurato (Rosco Diagnostic Tablets, Taastrup, DK). De los nueve espiroquetos débilmente beta-hemolíticos, uno se asignó al grupo 2, cuatro al grupo 3 y cinco al grupo 4 (Fellström, *ibíd.*). Las bacterias se transfieren de placas de agar a solución salina al 0,9% y la turbidez se ajusta hasta 1,0 en la escala de
- 15 McFarland antes de que se inoculen 10 µl de cada aislado sobre placas de agar con concentraciones dobles de los siguientes antimicrobianos: hidrocloreuro de valnemulina, hidrogenofumarato de tiamulina, dimetridazol, hidrocloreuro de lincomicina y tilosina. El crecimiento y la hemólisis se registran después de 4 días de crecimiento anaeróbicamente y la MIC se determina a la concentración más baja de antibióticos a la que no crecen los espiroquetos.
- 20 Los resultados de las determinaciones de MIC para WBHS se muestran en la Tabla 1. Generalmente, los WBHS eran sensibles a los cinco antimicrobianos. No había diferencias en la sensibilidad entre los tres grupos de WBHS para ninguno de los antimicrobianos bajo ensayo. Los valores de MIC obtenidos para valnemulina están en el valor más bajo para 9 de 10 cepas, mientras que son muy superiores para la gran mayoría de las cepas con los 4 compuestos de referencia.
- 25 La alta sensibilidad de la valnemulina para ambos WBHS la hace interesante para el uso en el tratamiento de casos clínicos de piaras infectadas.

Tabla 1

Valores de la concentración inhibidora mínima (MIC) para 10 espiroquetos débilmente beta-hemolíticos

MIC (µg/ml)	Antimicrobiano ¹⁾				
	Valnemulina (ch)	Tiamulina (hfu)	Dimetridazol	Lincomicina	Tilosina
0,0156	9	4			
0,0312	-	2			
0,0625	-	3	2		
0,125		-	4		
0,250		-	4		
0,500		-	-	4	
1	1	1	-	1	
2			-		2
4					
8			-		1
16			-		
32				1	
64			-	1	
128				3	-
>128				-	7

1) La cifra es el número de espiroquetos débilmente beta-hemolíticos que se determina que tienen ese valor de MIC

ch = hidrocloreuro; hfu = sal de hidrogenofumarato

- 5 Por lo tanto, el agente de la invención es útil en la terapia de la colitis porcina asociada con infección por *Serpulina pilosicoli*. Para este uso, la dosificación eficaz, por supuesto, variará dependiendo de la sal particular empleada, el modo de administración, el tamaño y la edad del animal y el efecto deseado; por ejemplo, para el tratamiento profiláctico, se administrarían dosis relativamente bajas durante mucho tiempo. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando el agente se administra en una dosis diaria de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal del animal, administrada adecuadamente en dosis divididas de dos a cuatro veces al día y ad libitum en el pienso o el agua, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los animales, la dosis diaria total es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, p. ej. de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg para la prevención o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg para el tratamiento, administrada ad libitum en el pienso o el agua, o una vez o dos veces al día.

Dosis preferidas en el agua de bebida son de 0,001 a 0,05% en peso por volumen, particularmente de 0,001 a 0,005%, y en el pienso de 2,0 a 100 g/tonelada métrica, particularmente de 20 a 75 g/tonelada métrica.

- 20 Para este uso, el compuesto puede usarse en forma de base libre o en forma de sal veterinariamente aceptable, p. ej. forma de sal cuaternaria o, especialmente, de adición de ácido. Tales formas se sal exhiben el mismo orden de actividad que la forma de base libre. Ejemplos de sales de adición de ácido adecuadas son el hidrogenofumarato, el fumarato, el naftalin-1,5-sulfonato y especialmente el hidrocloreuro.

El agente de la invención puede administrarse oralmente, localmente o parenteralmente y mezclarse con diluyentes y vehículos quimioterapéuticamente aceptables convencionales y, opcionalmente, otros excipientes y administrarse

en formas tales como comprimidos, cápsulas o preparaciones inyectables. También forma un excelente aditivo para mezclas de pienso (como premezcla) o para agua de bebida.

5 Vehículos veterinariamente aceptables preferidos incluyen, p. ej., excipientes farmacéuticos comúnmente usados como azúcar, almidón de maíz, lactosa, celulosa, así como sistemas portadores de grano y subproductos de grano como cáscaras de arroz trituradas, harinillas de trigo y harina de soja; además, diluyentes sólidos como piedra caliza triturada, sulfato sódico, carbonato cálcico y caolín, o sustancias líquidas como aceites veterinariamente aceptables (aceites vegetales o aceite mineral), propilenglicol y polietilenglicol. Adecuadamente, estas formulaciones se administran al animal oralmente, preferiblemente mezcladas en el pienso en forma de pienso alimenticio medicado o pellas medicadas.

10 Para aplicaciones en agua de bebida, se usan soluciones en agua con o sin disolventes tales como etanol, propilenglicol, polietilenglicol, tensioactivos líquidos aprobados y sorbitol.

15 Para, p. ej., inyección intramuscular, la formulación se prepara típicamente como una solución en agua que puede contener disolventes como etanol o propilenglicol, o en un aceite veterinariamente aceptable. Ejemplos de aceites aceptables son aceite de sésamo, triglicéridos de cadena media (p. ej. Miglyol), miristato de isopropilo y oleato de etilo. La formulación puede contener conservantes, tampones y otros excipientes comunes.

Las formulaciones veterinarias para el uso en la presente invención pueden prepararse al mezclar los ingredientes en las proporciones requeridas. La formulación se envasa a continuación en un recipiente apropiado listo para la administración.

El siguiente Ejemplo ilustra la invención:

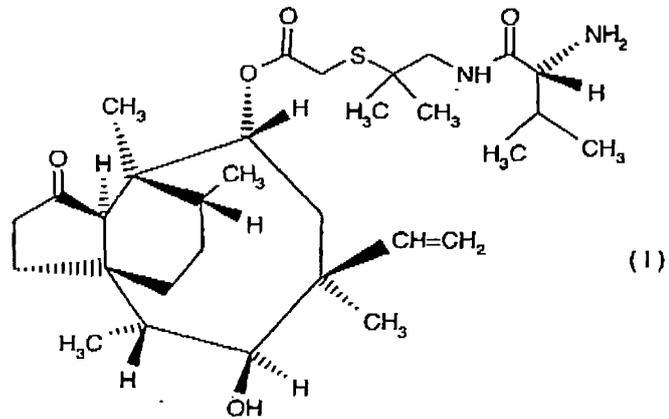
Ingrediente	Cantidad (g/100 ml)
hidrocloruro de valnemulina	10,0
fenol	0,5
Miglyol 840	hasta 100 ml

20 El agente de la invención es bien tolerado. La toxicidad aguda en la rata del compuesto de fórmula I en forma de sal de hidrocloruro se determinó con dosis simples de 1000 mg/kg y 2000 mg/kg administradas oralmente a 5 ratas macho y 5 ratas hembra por grupo de dosis. Las muertes se producían en 1-8 días. El valor de LD₅₀ obtenido es > 1000 mg/kg por vía oral.

25

REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto de fórmula I



5 en forma de base libre o de sal veterinariamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la terapia de una enfermedad veterinaria cuya expresión se potencia al incrementar la carga ganadera, caracterizado porque la enfermedad veterinaria es colitis porcina asociada con infección por *Serpulina pilosicoli*.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula I está en la forma de la sal de adición de ácido de hidrócloruro.