

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 941**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61K 31/5395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07731510 .9**

96 Fecha de presentación: **24.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1976561**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2008**

54 Título: **SOLUCIÓN ANTIINFECCIOSA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE TIPO PIRIDO (3,2,1-IJ) BENZOXADIAZINA.**

30 Prioridad:
24.01.2006 FR 0650246

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

73 Titular/es:
**SA VETOQUINOL
34, RUE DU CHÊNE SAINT ANNE, MAGNY-
VERNOIS
70200 LURE, FR**

72 Inventor/es:
MOREAU, Marinette

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

ES 2 371 941 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

Solución antiinfecciosa que comprende un compuesto de tipo pirido (3, 2,1-ij) benzoxadiazina

El campo técnico de la presente invención se relaciona con las soluciones antiinfecciosas destinadas para tratar animales.

- 5 La presente invención se relaciona más precisamente con una solución antiinfecciosa que comprende al menos un compuesto pirido (3, 2,1-ij) benzoxadiazina, y en particular una solución concentrada.

En los animales productivos, como los bovinos, porcinos, caprinos, ovinos, aves y/o caballos, así como los animales de compañía, es frecuente la administración, particularmente por inyección, de productos con propósitos terapéuticos profilácticos o metafilácticos con propósitos antiinfecciosos.

- 10 El volumen de producto administrado o por vía parenteral así como el número de sitios de inyección son criterios importantes en la escogencia de una formulación. Un objeto de la realización de una fórmula concentrada es disminuir el volumen y/o el número de administraciones, particularmente con miras a reducir, para los animales productivos, las zonas musculares no valorizadas para el matadero. Otro criterio importante, que puede igualmente ser tenido en cuenta en la realización de fórmulas concentradas, es la tolerancia local al sitio de inyección, particularmente para reducir las pérdidas en el matadero.

- 15 Sin embargo algunos de los productos antiinfecciosos, por ejemplo la Marbofloxacina, presenta una baja solubilidad en el agua. Esto puede conducir a utilizar tecnologías que permiten aumentar su solubilidad, como la salificación, la utilización de complejos más o menos solubles como la molécula misma, por ejemplo en combinación con una ciclodextrina, modificadores de pH, sistemas dispersados (emulsiones, liposomas, sistemas vectoriales), o la adición de adyuvantes tales como solventes orgánicos, cosolventes, o tensoactivos .

- 20 Sin embargo, las técnicas evocadas anteriormente pueden presentar una eficacia muy relativa con respecto a algunos compuestos específicos.

- 25 Entre las soluciones comercializadas, se pueden citar soluciones estables que contienen hasta un 10% de Marbofloxacina. Sin embargo, para algunas indicaciones terapéuticas profilácticas o metafilácticas, particularmente en los animales productivos, la dosis terapéutica es elevada. Así el empleo de soluciones actualmente comercializadas necesita la administración de grandes volúmenes de inyección, particularmente superiores o iguales a 40 ml, repartidos en varios sitios de inyección. Estas condiciones pueden conducir a problemas de tolerancia.

El documento EP 0 868 183 describe soluciones acuosas farmacéuticas concentradas de danofloxacina, que comprende sales metálicas, cuya tolerancia, al sitio de inyección, sería mejorada.

- 30 Sin embargo este tipo de formulación, precedentemente descrito para las tetraciclinas puede revelarse como no aplicable o en cualquier caso no se es suficientemente eficaz, con respecto a cualquier tipo de molécula, en particularmente en lo que concierne a algunas quinolonas.

ANONYMOUS: "Vetoquinol AG"[Online] septembre 2005 (2005-09), XP002444299 Extrait de l'Internet: URL:

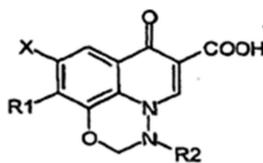
- 35 [http://www.vetpharm.uzh.ch/reloader.htm](http://www.vetpharm.uzh.ch/reloader.htm?http://www.vetpharm.uzh.ch/TAK/05000000/00055101.02?inhalte.htm) m?http://www.vetpharm.uzh.ch/TAK/05000000/00055101.02?inhalte.htm>[extrait le 2007-07-26] describe una solución inyectable de marbofloxacina al 10% que contiene la gluconolactona. La solución contiene además cresol.

- 40 Ahora bien, por diferentes razones, de las cuales la mejora del bienestar del animal, o ganancia de tiempo, y/o la mejora del rendimiento en carne, puede ser deseable disminuir el volumen de producto administrado por vía parenteral, el número de sitios de inyección y/o mejorar la tolerancia.

Existe por lo tanto siempre una necesidad de fórmulas concentradas de compuestos antiinfecciosos, en particular de tipo quinolona, que permiten disminuir el volumen, número de administraciones y/o que presentan una tolerancia mejorada, pudiendo así, para los animales productivos, disminuir las zonas musculares no valorizables.

- 45 La invención tiene por objeto una solución que comprende (i) de 10 a 30% en peso con respecto al volumen total de la solución de al menos un compuesto de tipo pirido (3,2,1 ij)- bezonxadiaxina, o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (ii) al menos un agente de solubilización o agente solubilizante, (iii) de alcohol bencílico en calidad de agente estabilizante y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Por "compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)- bezonxadiaxina", se entiende un compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

En la cual:

-X representa un átomo de hidrógeno, halógeno o una función hidroxilo, y en particular un átomo de flúor,

-R1 representa:

5 -un radical 1-piperazinilo, que puede ser sustituido en posición 4 por un grupo metilo, acetilo o 4-aminobencilo;

-un radical morfolino;

-un radical 1-pirrolidinilo sustituido en posición 3 por un átomo de cloro o por un grupo amino, aminometilo, (metilamino) metilo, (etilamino) metilo o metoxi;

-un radical 1-imidazolilo que puede ser sustituido en posición 4 por el grupo metilo o

10 -un radical 1-piperidilo sustituido en posición 4 por un grupo hidróxilo o metoxi, y

-R2 representa un radical alquilo, lineal ramificado o cíclico, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, particularmente un grupo metilo, y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 El compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)- bezonxadiaxina puede particularmente responder a la fórmula (I) en la cual R1 representa un radical 1 -piperazilino sustituido en posición 4 por un grupo metilo, R2 representa un grupo metilo y X representa un átomo de flúor, este compuesto puede particularmente ser obtenido por los procedimientos descritos en el documento EP 0 259 804. Este compuesto responde particularmente a la denominación común internacional de Marbofloxacina.

20 La solución comprende un contenido en compuesto de tipo pirido (3, 2,1-ij)- benzoxadiazina que va de 10 a 30% en peso, particularmente que va de 11 a 27% en peso particularmente que va de 13 a 25% en peso, incluso más particularmente que va de 14 a 23 % en peso, que incluso va de 15 a 20% en peso con respecto al volumen total de la solución.

25 La solución comprende al menos un agente de solubilización. Este agente de solubilización puede formar un complejo con el compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina. En particular cuando este agente de solubilización es un ácido, puede formar una sal con el compuesto de tipo pirido (3, 2,1-ij)- benzoxadiazina.

La formación de tales complejos puede permitir mejorar la solubilización del compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina en solución, y en particular en solución acuosa.

Agentes de solubilización tales como

30 -los ácidos minerales, particularmente el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, y nítrico, son descritos según la invención, el agente de solubilización es un ácido orgánico, como los ácidos carboxílicos los ácidos sulfónicos y los ácidos fosfónicos; particularmente el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico o poliláctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximálico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, nicotínico, metano sulfónico, hidroxietano sulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico; los ácidos policarboxílicos como el ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido isoftálico y ácido lactobiónico; los ácidos aminados, como el ácido aspártico y glutámico, la metionina, triptófano, lisina, arginina; sus ésteres, entre los cuales se pueden citar la gluconolactona; y sus sales, y sus mezclas.

Entre los agentes de solubilización de los compuestos de tipo pirido (3, 2,1-ij)- benzoxadiazina y en particular la Marboflaxacina, se puede particularmente citar el ácido láctico el ácido glucónico y la gluconolactona.

40 La solución puede comprender un contenido en agente de solubilización que va de 4 a 58% en peso, particularmente de 5 a 35% en peso, en particular que va de 6 a 25% en peso, incluso que va de 7 a 20% en peso con respecto al volumen total de la solución.

Particularmente, la solución según la invención comprende una relación molar agente de solubilización/compuesto de tipo pirido (3, 2,1-ij)- benzoxadiazina que va de 0,9 a 4, particularmente de 1 a 3, y en particular de 1,1 a 2,4.

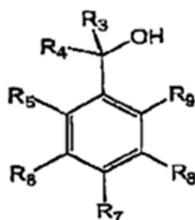
45 La solución puede comprender un contenido en agente de solubilización tal como el pH de la solución que va de 2 a 7, particularmente de 2,8 a 5.

Las soluciones descritas anteriormente pueden presentar una estabilidad limitada, particularmente cuando comprometen una fuerte concentración en compuesto de tipo pirido (3, 2,1-ij)- benzoxadiazina y una baja concentración en agente de solubilización.

5 Los inventores han descubierto que era posible mejorar la factibilidad de algunas soluciones concentradas y/o su estabilidad por la adición de al menos un agente estabilizante.

Se describen agentes estabilizantes como los alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina; más particularmente un alcohol, especialmente aromático, alquilo, arilalquilo o alquilarilo en particular que comprende de 5 a 15 átomos de carbono. Según la invención, el agente estabilizante es el alcohol bencílico y sus derivados.

10 Se entiende por "derivado del alcohol bencílico" en el sentido de la presente invención los compuestos que responden a la fórmula (II):



Fórmula (II)

En la cual R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, y R₉ representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, una función alcohol, éter, amina, eventualmente sustituida, tioéter, éster, amida, eventualmente sustituida, un radical alquilo, arilo, aralquilo, alcarilo.

15 En particular, la solución comprende un contenido en agente estabilizante que va de 0,2 a 20% en peso, particularmente 0,3 a 10% en peso, en particular de 0,4 a 5% en peso, y particularmente de 0.5 a 3% en peso con respecto al volumen total de la solución.

De otra parte, las soluciones pueden comprender una relación molar agente estabilizante/ compuesto de tipo pirido (3, 2,1-ij)-benzoxadiazina que va de 0,02 a 7, particularmente es 0,05 a 0,5 en particular de 0,1 a 1,5, incluso de 0,2 a 1.

20 En particular las soluciones pueden comprender una relación molar agente solubilizante/agente estabilizante que va de 1 a 15, particularmente de 1,5 a 10, en particular de 2 a 8, incluso de 2,5 a 7.

Las soluciones según la invención pueden además comprender al menos un aditivo particularmente escogido en el grupo que comprende:

25 -un solvente escogido por ejemplo entre los solventes no acuosos utilizables por vía parenteral esto es los solventes no miscibles en el agua, por ejemplo los aceites vegetales, oleato de etilo o los solventes miscibles en agua, particularmente los alcoholes, como el etanol; las amidas, como la N,N dimetilacetamida, los ésteres de polioliol, como glicérido poliglucosado; los éteres, como el dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, el éter monoetílico de dietilenglicol, el glicerol formal; el polietilén glicol, particularmente PEG 300 y PEG 400; los polioles, como el glicerol, el propilenglicol, el dimetilsulfóxido, la 2-pirrolidona; o una mezcla de los anteriores,

30 -un tensoactivo, por ejemplo no iónico, aniónico, catiónico o una mezcla de tensoactivo y particularmente un tensoactivo no iónico,

-un agente quelante, por ejemplo el EDTA

-un conservante particularmente un antioxidante, o un antimicrobiano, y

-una mezcla de los anteriores.

35 La solución puede en particular ser una solución acuosa.

El pH de la solución puede ir de 2 a 7, particularmente de 2,8 a 5.

Particularmente, la solución según la invención está bajo la forma de una solución inyectable, en particular por vía intramuscular, subcutánea, intraperitoneal y/o intravenosa. La llamada solución puede incluso ser una infusión o perfusión. Esta solución puede ser destinada para animales llamados productivos, como los ovinos, los bovinos, porcinos, caprinos, caballos y/o aves, y/o animales de compañía, como perros y gatos.

40 Particularmente, la solución presenta una viscosidad de 10⁻⁴ a 10⁻², en particular de 10⁻³ a 5.10⁻³ Pa.s a 20°C.

La solución puede ser límpida, en particular no comprender partículas en suspensión.

Según otro de sus aspectos la invención tiene por objeto la utilización de al menos un compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina tal como se describe anteriormente en la preparación de una solución destinada para tratar o prevenir

infecciones, en particular en el animal, estando presente el dicho compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina en un contenido que va de 10 a 30% en peso, particularmente 11 a 28% en peso, incluso de 12 a 27% en peso, en particular de 13 a 25% en peso, particularmente de 14 a 23% en peso, incluso de 15 a 20% en peso con respecto al volumen total de la solución.

- 5 Según incluso otro de sus aspectos, la invención tiene incluso por objeto la utilización de una solución según la invención para la preparación de un medicamento destinado para tratar o para prevenir infecciones, en particular en el animal.

10 Entre las infecciones susceptibles de ser tratadas, se pueden citar las infecciones del sistema respiratorio, sistema de reproducción, sistema urinario, sistema digestivo, sistema locomotor, sistema cardiovascular de tipo cutáneo ótico, oftálmico, particularmente en los animales.

Según otros de sus aspectos, la invención tiene por objeto un método de tratamiento, prevención y metafilaxia de las infecciones en los animales. El llamado método de tratamiento puede comprender la inyección de 0,01 a 0,5 ml de solución concentrada con kg, particularmente de 0,1 a 0,1 ml/kg de animales que se van a tratar. En particular el tratamiento puede comprender una sola inyección en un solo punto.

- 15 Por ejemplo para un animal de 300 kg, el tratamiento de una infección respiratoria puede ser realizado con "MARBOCYLS" con un volumen de 24 ml, administrado en 2 puntos de inyección, y con la solución invención, con un volumen de 15 ml, inyectado en 1 solo punto.

Por "tratamiento" en el sentido de la presente invención se entiende el tratamiento por sí mismo, pero también la profilaxia y la metafilaxia.

- 20 Utilización de al menos un compuesto escogido entre los alcoholes, los propilenglicoles, el polietilenglicol, la glicerina, tanto como agente estabilizante una solución de compuesto de Fórmula (I) se describe en el presente documento. Por ejemplo, se describe que, el agente estabilizante es un alcohol, particularmente aromático, alquilo, arilalquilo o alquilarilo. En particular comprende de 5 a 15 átomos de carbono. Según la invención, el alcohol bencílico y sus derivados son utilizados en calidad de agente estabilizante de una solución

- 25 que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), en particular con una fuerte concentración, especialmente superior al 10% en peso con respecto al volumen total de la solución o un agente de solubilización.

La utilización de al menos un compuesto escogido entre:

- los ácidos minerales, particularmente ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico fosfórico y nítrico, y
- los ácidos orgánicos, como los ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, y los ácidos fosfóricos; particularmente el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico o poliláctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, finilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antanílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, nicotínico, metano sulfónico, etano sulfónico, hidroxietano sulfónico, benceno sulfónico, p-toluenosulfónico; los ácidos carboxílicos, como el ácido glucónico, ácido glucorónico, ácido galacturónico, ácido isoftálico y el ácido lactobiónico; los ácidos aminados, como el ácido aspártico y glutámico, la metionina, triptófano, lisina, arginina; sus éteres, entre los cuales se puede citar la gluconolactona; y sus sales, y
- sus mezclas,

en calidad de agente de solubilización de una solución de un compuesto de fórmula (I), se describe además en particular con una fuerte concentración, particularmente superior al 10% en peso con respecto al volumen total de la solución, que comprende eventualmente un agente estabilizante.

- 40 La utilización de un agente estabilizante, y en particular de alcohol bencílico, puede permitir además a las soluciones concentradas en el compuesto de la fórmula (I), particularmente en Marbofloxacin, y que comprende al menos un agente de solubilización, en particular de la gluconolactona, que presenta un pH y/o una osmolaridad menor con respecto a las soluciones y comprende una concentración equivalente a la composición de la fórmula (I) y eventualmente un agente de solubilización. Esto puede en particular permitir a las soluciones concentradas que comprenden al menos una composición de fórmula (I), un agente de solubilización y un agente estabilizante presentar un pH y/o una osmolaridad cercana a las composiciones menos concentradas, particularmente en composición de la fórmula (I) y/o un agente de solubilización. Esto se une a la presencia de un agente estabilizante que puede permitir utilizar menos agente de solubilización.

- 50 En otros términos, la adición de agente estabilizante hace igual mente posible la fabricación de algunas soluciones muy concentradas en compuesto de la fórmula (I) adaptadas a la inyección, que no los serian, o que lo serian difícilmente, sin la adición de este agente. Efectivamente, el efecto estabilizante puede aumentar con el contenido del agente estabilizante.

- 55 Particularmente, la presente invención tiene por objeto la utilización de la asociación de una parte de alcohol bencílico y de otra parte de ácido láctico, ácido glucónico y/o la gluconolactona como agente de solubilización y estabilizante de una solución de un compuesto de fórmula (I), en particular con una concentración superior al 10%, particularmente superior a 14% en peso con respecto al volumen de la solución.

Los ejemplos siguientes son dados a título ilustrativo

EJEMPLOS

Ejemplo1:

Se han preparado las soluciones descritas en la tabla 1 siguiente

	Lote 1	Testigo
Marbofloxacina (en gramos)	15,00	10,00
Gluconolactona (en gramos)	8,11	8,00
Agua desmineralizada qsp	100 ml	100 ml

5

Cerdos de 70-80 Kg recibieron una inyección única de solución testigo en el lado derecho del cuello y una solución del lote 1 en el lado izquierdo del cuello, por vía intramuscular, en una dosis de 8 mg/Kg. La tolerancia local (lesiones postmortem) se examinó 1 semana después de la administración.

10 La inyección con el lote 1 presenta un volumen de lesión de aproximadamente 9 cm³ mientras que la inyección con el testigo muestra un volumen de lesión de 32 cm³.

Esto demuestra una mejor tolerancia local de la solución concentrada de Marbofloxacina, con respecto a la solución testigo.

Ejemplo 2:

Se prepararon los lotes siguientes

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Marbofloxacina	20,00g	20,00g	20,00g	20,00g
Gluconolactona	19,99g	19,00g	17,00g	17,00g
Alcohol bencílico	-	2,00g	-	2,00g
Agua desmineralizada	qsp 100 ml	qsp 100 ml	qsp 100 ml	qsp 100 ml
Estabilidad en frio	24 horas	>7 días	24 horas	>7 días*

15 *Después de 7 días, no se observó ningún precipitado

Por "estabilidad en frio" se entiende el tiempo para el cual se forma un precipitado cuando los lotes son dejados inmóviles entre +4 y +8 °C.

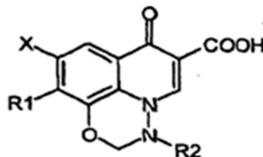
Esto demuestra una mejora en la estabilidad de las soluciones según la invención.

20

REIVINDICACIONES.

1. Solución antiinfecciosa que comprende:

(i) de 10 a 30% en peso con respecto al volumen total de la solución de al menos un compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

5

-X presenta un átomo de hidrógeno, halógeno o una función hidróxido,

-R1 representa:

-un radical 1-piperazilino, que puede ser sustituido en posición 4 por un grupo metilo, acetilo o 4-aminobencilo;

-un radical morfolino;

10 -un radical 1-pirrolidinilo sustituido en posición 3 por un átomo de cloro o por un grupo amino, aminometilo, (metilamino), metilo (etilamino), metilo o metoxi.

-un radical 1-imidazolilo que puede ser sustituido en posición 4 por el grupo metilo o

-un radical 1-piperidilo sustituido en posición 4 por un grupo hidróxido o metoxi, y

15 -R2 representa un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

(ii) alcohol bencílico en calidad de agente estabilizante, y

(iii) al menos un agente de solubilización escogido en el grupo que comprende los ácidos orgánicos y sus ésteres, en un soporte farmacéuticamente aceptable.

20 2. Solución según la reivindicación 1 en la cual el compuesto responde a la fórmula (I) en la cual R1 representa un radical 1-piperazilino sustituido en posición 4 por un grupo metilo, R2 representa un grupo metilo y X representa un átomo de flúor.

3. Solución según la reivindicación 1 o 2, la cual comprende un contenido en compuesto de fórmula (I) que va de 11 a 28% en peso con respecto al volumen total de la solución.

25 4. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual el agente de solubilización se escoge en el grupo que comprende ácido láctico, ácido glucónico y la gluconolactona.

5. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la cual comprende un contenido en agente de solubilización que va de 4 a 58% en peso, con respecto al volumen total de la solución.

6. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual la relación molar agente de solubilización/compuesto en fórmula (I) va de 0,9 a 4.

30 7. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual el agente de solubilización está presente en un contenido tal que el pH de la solución va de 2 a 7.

8. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual comprende un contenido en agente estabilizante que va de 0,2 a 20% en peso con respecto al volumen total de la solución.

35 9. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual comprende una relación molar agente estabilizante/compuesto de fórmula (I) que va de 0,02 a 7.

10. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la cual presenta un pH que va de 2 a 7.

11. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para utilización como medicamento antiinfeccioso.

12. Utilización de una solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la obtención de un medicamento destinado para tratar o prevenir infecciones en el animal.

40