

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 449**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05800007 .6**
96 Fecha de presentación: **28.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1812002**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **TRATAMIENTO DE MASTITIS.**

30 Prioridad:
12.11.2004 DE 102004054873

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2012

73 Titular/es:
Bayer Animal Health GmbH
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es:
PIRRO, Franz;
FRAATZ, Kristine y
FROYMAN, Robrecht

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 373 449 T3

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de mastitis

La invención se refiere al tratamiento simplificado de mastitis con enrofloxacin en vacas.

5 El principio activo enrofloxacin se usa de forma exitosa desde hace años en muchos países para el tratamiento de enfermedades infecciosas producidas por bacterias en animales (Baytril®). Los campos de uso clásicos comprenden en primer lugar enfermedades respiratorias y entéricas, pero también se tratan de forma exitosa infecciones de la piel, vías urinarias, mamas o articulaciones. A este respecto el esquema de tratamiento habitual prevé aplicaciones repetidas durante tres a cinco días. Los intentos de acortar la duración del tratamiento conservando el nivel de dosificación llevaron en el pasado a la pérdida de la actividad terapéutica pretendida.

10 El documento US 5 756 506 se refiere al tratamiento de infecciones mediante aplicación única de fluoroquinolonas como, por ejemplo, enrofloxacin; de todas las maneras, en este caso, se usa una dosis claramente aumentada.

De forma sorprendente se ha demostrado ahora que la enrofloxacin administrada por vía parenteral intravenosa en el tratamiento de procesos mastíticos (inflamaciones de las ubres) tiene un efecto inesperadamente bueno, de modo que se puede reducir el número de administraciones y con ello se puede simplificar el tratamiento.

15 La invención se refiere por tanto al uso de enrofloxacin para la preparación de medicamentos para el tratamiento por vía parenteral de procesos mastíticos producidos por bacterias en vacas mediante dos administraciones intravenosas como máximo.

En el tratamiento de procesos mastíticos producidos por bacterias se procede, por tanto, de un modo tal que se administra al animal en cuestión enrofloxacin como máximo dos veces por vía parenteral intravenosa.

20 Sin que se deba limitar con esto la invención, se puede aclarar este conocimiento sorprendente mediante los siguientes resultados de investigación:

25 De las investigaciones de cinética en suero se sabía ya que tras la administración de enrofloxacin se metaboliza en una pequeña proporción dando ciprofloxacina. De todas las maneras, habitualmente el efecto de la enrofloxacin se atribuye realmente de forma sustancial a esta molécula y no a los metabolitos de ciprofloxacina. En investigaciones de sustancias activas antibacterianas en leche de vaca tras administración por vía parenteral de enrofloxacin hemos descubierto una elevada actividad antibacteriana (enriquecimiento de agente activo en relación a la concentración en suero) con proporción sorprendentemente elevada de ciprofloxacina (del orden de magnitud del 90 %) y una

Los documentos:

30 KUTILA T Y COL: "The efficacy of bovine lactoferrin in the treatment of cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis" JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, Volumen 27, Nº 4, agosto, 2004, páginas 197-202

35 MUKHERJEE REENA Y COL: "Immunomodulatory and therapeutic potential of enrofloxacin in bovine sub clinical mastitis." ASIAN-AUSTRALASIAN JOURNAL OF ANIMAL SCIENCES, Volumen 16, Nº 6, junio, 2003 (2003-06), páginas 889-893 y

40 MELLGREN CATARINA Y COL: "Optical immunobiosensor assay for determining enrofloxacin and ciprofloxacina in bovine milk" JOURNAL OF AOAC INTERNATIONAL, Volumen 81, Nº 2, marzo, 1998 (1998-03), páginas 394-397 revelan la administración exitosa de tres tomas de enrofloxacin para el tratamiento de mastitis: 5 mg/kg por administración intravenosa (i.v.) después de 12 horas y después dos administraciones subcutáneas (s.c) con diferencias de 24 horas (una después de 36 horas y otra después de 60 horas). El modo de administración de enrofloxacin es, por lo tanto, de una vez al día durante tres días y no de dos administraciones, como se reivindica.

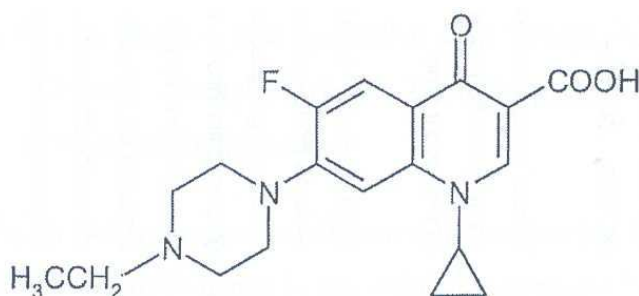
Los documentos:

Journal of Dovey Research, 2000, 67,485-502 e Inflamm res. 51 (2002), 201-205 revelan el uso de enrofloxacin para el tratamiento de mastitis mediante un máximo de dos administraciones, una intravenosa y otra subcutánea.

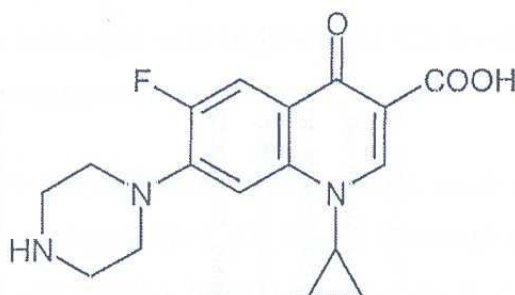
45 proporción sorprendentemente pequeña de enrofloxacin (del orden de magnitud del 10 %) en la leche; esto es casi una inversión de proporciones de lo que se esperaría. Las comparaciones de actividad *in vitro* muestran que la ciprofloxacina en especies de bacterias que tienen un papel esencial en los procesos mastíticos como agentes patógenos, es claramente más activa que la enrofloxacin.

50 Por tanto, la ciprofloxacina puede usarse también para la preparación de medicamentos para el tratamiento de mastitis.

La enrofloxacin es un ácido fluoroquinoloncarboxílico con la denominación sistemática de ácido 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinoloncarboxílico:



La ciprofloxacina tiene la designación sistemática de ácido 1-ciclopropil-7-(1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinoloncarboxílico:



- 5 Los principios activos se pueden usar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables y, concretamente, en forma de sales con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácidos polihidroxicarboxílicos como, por ejemplo, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, aminoácidos como, por ejemplo, ácido glutámico y ácido aspártico, ácidos sulfónicos como, por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico. Para la formación de la sal son bases adecuadas, por ejemplo, bases inorgánicas como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, amoniaco y bases orgánicas como aminas, por ejemplo, mono-, di- y trialkilaminas, aminas sustituidas como, por ejemplo, etanolamina, aminas cíclicas como, por ejemplo, morfolina o piperazina, aminoácidos básicos como, por ejemplo, arginina, lisina, codeína o N-metilglucamina. Los principios activos y su preparación se describen, por ejemplo, en el documento US 4 670 444.

Las preparaciones para la administración por vía intravenosa son en principio también conocidas; véanse, por ejemplo, los documentos US 4 772 605, US 5 998 418 a los cuales se hace referencia expresa con el presente documento.

Para la administración por vía parenteral se consideran emulsiones, suspensiones y especialmente soluciones.

- 20 El disolvente preferente es el agua que, dado el caso, también se puede usar en mezcla con otros disolventes. A estos otros disolventes pertenecen: alcoholes como alcoholes mono- o polihidroxílicos primarios o secundarios o terciarios (por ejemplo, etanol, butanol, alcohol bencílico, glicol, propilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol) así como N-metilpirrolidona.

- 25 Sin embargo, también son posibles preparaciones basadas en aceite, en cuyo caso se trata normalmente de suspensiones. Los principios activos se encuentran en las preparaciones de acuerdo con la invención en general en concentraciones del 0,1 al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 20 % en peso, de modo particularmente preferente del 1 al 10 % en peso.

- 30 El uso de ácidos quinoloncarboxílicos de alta pureza en la preparación de soluciones administrables por vía parenteral se describe en el documento EP-A-287 926; a este documento se hace referencia expresa con el presente documento.

- 35 Se pueden usar formulaciones ácidas, los valores de pH preferentes se encuentran en el intervalo de pH de 3 a 6,5, de modo particularmente preferente de 3 a 5. Como ácidos se pueden usar principalmente los mencionados anteriormente para la formación de sal, siendo ejemplos preferentes el ácido láctico y la gluconolactona. En el documento EP-A-138 018 se describen soluciones de sales de ácido láctico de ácidos quinoloncarboxílicos, especialmente ciprofloxacina, que son adecuadas para fines de inyección; el documento EP-A-219 784 da a conocer otras soluciones para infusión ácidas de ciprofloxacina; en el documento US 5 998 418 se describen soluciones para inyección ácidas para enrofloxacin; con el presente documento se hace referencia expresa a los tres documentos mencionados anteriormente.

- 40 Son preferentes las formulaciones básicas que contienen cantidades más que equimolares en bases, tales preparaciones tienen un pH de 8 a 12,5, preferiblemente de 9 a 12, con especial preferencia de 9,5 a 11,5. Como bases se consideran, por ejemplo, las bases mencionadas anteriormente en relación con las sales, preferiblemente los hidróxidos alcalinos como el NaOH y especialmente el KOH. Además es particularmente preferente como base la

arginina. Tales formulaciones se describen, por ejemplo, más detalladamente en el documento US 4772605, al que se hace referencia expresa con el presente documento.

Las preparaciones de medicamentos pueden contener además coadyuvantes habituales; éstos son sustancias farmacéuticamente no tóxicas tales como diluyentes, agentes espesantes, aceleradores de la resorción, inhibidores de la resorción, retardadores de la cristalización, agentes complejantes, agentes fotoprotectores, antioxidantes, conservantes. A modo de ejemplo se pueden mencionar: como agentes espesantes metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, gelatina; como conservantes ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, fenoles, clorobutanol, alcohol bencílico, etanol, butanol, 1,3-butanodiol, sales de clorhexidina, ácido benzoico y sales, ácido sórbico; como antioxidantes ácido ascórbico, L-cisteína, ácido tiodipropiónico, ácido tioláctico, montioglicerina, galato de propilo, metadisulfito de sodio o sulfito de sodio; como agentes complejantes sales de sodio del ácido etilendiaminotetracético, fosfatos, acetatos, citratos; como retardador de la cristalización polivinilpirrolidona. Dado el caso se pueden añadir anestésicos locales como, por ejemplo, clorhidrato de procaína o clorhidrato de lidocaína. La concentración de los coadyuvantes, que dado el caso se usan, varía fuertemente y se puede encontrar en las formulaciones habituales en el intervalo del 0,1 al 30 % en peso para la cantidad total de coadyuvantes.

Para el ajuste de las relaciones isotónicas se pueden añadir, por ejemplo, sal común, glucosa, fructosa, glicerina, sorbitol, manitol, sacarosa, xilitol o mezclas de estas sustancias en cantidades adecuadas.

Principalmente se pueden tratar de acuerdo con la invención procesos mastíticos producidos por bacterias, especialmente coliformes, en todos los mamíferos. Sin embargo es de especial significancia el tratamiento de animales de producción láctea; como ejemplos preferentes se pueden mencionar: ovejas, cabras y especialmente vacas. Como agentes patógenos a este respecto se pueden mencionar especialmente los siguientes: E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Salmonella spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Shigella spp., Edwardsiella spp., Hafnia spp., Morganella spp., Providencia spp., Yersinia spp., Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp., Pseudomonas spp., Mycoplasma spp. o Erwinia spp., y subsiguientes infecciones de la glándula mamaria provocadas por bacterias no coliformes.

La administración se realiza por vía intravenosa y, concretamente, habitualmente mediante inyección.

En el tratamiento se administran al día normalmente de 1 a 10 mg/kg, preferentemente de 2 a 8 mg/kg, de modo particularmente preferente de 2,5 a 7 mg/kg de peso corporal del principio activo. Preferentemente, la administración se realiza en dos días consecutivos. Normalmente es necesaria sólo una administración por día.

Además responden adecuadamente a terapia las infecciones mixtas y monoinfecciones o infecciones mixtas que se dan frecuentemente de, por ejemplo, E. coli. y Staphylococcus o Mycoplasma.

Ejemplos

Ejemplos de formulación

Se pueden usar de acuerdo con la invención las formulaciones de los siguientes **ejemplos**. La preparación se conoce en el estado de la técnica:

Ejemplo 1

100 ml contienen:

10,0 g de enrofloxacin

8,0 g de gluconolactona

1,40 g de alcohol bencílico

0,1 g de sulfito de sodio

86,7 g de agua (para inyección)

pH = 3,90

Ejemplo 2

100 ml contienen:

5,0 g de enrofloxacin

3,0 g de gluconolactona

1,00 g de alcohol bencílico

0,1 g de sulfito de sodio

93,6 g de agua (para inyección)

pH = 4,40

Ejemplo 3

100 ml contienen:

5,0 g de enrofloxacin

3,0 g de n-butanol

- 5 KOH hasta pH 11
c.s. Agua (para inyección)

Ejemplo 4

100 ml contienen:

10,0 g de enrofloxacin

- 10 3,0 g de n-butanol

 KOH hasta pH 11

c.s. de agua (para inyección)

Ejemplo 5

100 ml contienen:

- 15 10,0 g de enrofloxacin

 3,0 g de n-butanol

 2,0 g de alcohol bencílico

 20,0 g de L-arginina

 c.s. de agua (para inyección)

- 20 **Ejemplo 6** (distinto a la invención)

100 ml contienen:

200 mg de ciprofloxacina

321,8 mg de solución de ácido láctico

900 mg de NaCl

- 25 140 mg de ácido clorhídrico
c.s. de agua (para inyección)

Ejemplo 7 (distinto a la invención)

100 ml contienen:

200 mg de ciprofloxacina

- 30 327,5 mg de ácido láctico al 10 % (p/p)

900 mg de NaCl

10,4 mg de ácido clorhídrico

c.s. de agua (para inyección)

pH = 3,7

- 35 **Ejemplo 8** (distinto a la invención)

100 ml contienen:

100 mg de ciprofloxacina

320 mg de ácido láctico al 10 % (p/p)

625 mg de NaCl

(continuación)

c.s. de agua (para inyección)

pH = 4,4

Ejemplo 9 (distinto a la invención)

5 100 ml contienen:

42,4 mg de sal de calcio de ciprofloxacina

644 mg de ácido láctico al 2 % (p/p)

5,06 mg de ácido clorhídrico

520 mg de glicerina

10 c.s. de agua (para inyección)

pH = 4,3

Ejemplo 10 (distinto a la invención)

100 ml contienen:

254,5 mg de ciprofloxacina x 5 H₂O

15 1284 mg de ácido láctico al 5 % (g/g)

3,3 mg de ácido clorhídrico

2500 mg de glucosa

c.s. de agua (para inyección)

pH = 4,2

20 **Ejemplo 11** (distinto a la invención)

100 ml contienen:

233 mg de sal de potasio de ciprofloxacina

277 mg de ácido láctico al 20 % (p/p)

8,86 ml de ácido clorhídrico 0,1 M

25 5000 mg de glucosa

c.s. de agua (para inyección)

pH = 4,6

Ejemplo biológico

Estudio clínico

30 En un estudio clínico se comparó la actividad de enrofloxacin (solución para inyección de Baytril® al 10 %, producto comercial) en el tratamiento de mastitis con un producto comercial habitual para el tratamiento de la mastitis basado en cefquinoma (Cobactan LC®). Se administró por vía intravenosa enrofloxacin en una dosificación de 5 mg/kg de peso corporal 1 vez al día en dos días consecutivos. Se aplicó cefquinoma cada 12 horas tras tres ordeños consecutivos en una dosis de 75 mg por vía intramamaria en el cuarterón infectado.

35 Resultado:

El grupo de enrofloxacin mostró en total tras el tratamiento un estado mejor que el del grupo tratado con el producto de comparación.

El tratamiento con enrofloxacin fue bien tolerado por todas las vacas.

40 El estudio mostró que el producto de enrofloxacin es adecuado en la administración indicada para el tratamiento de los procesos mastíticos coliformes agudos de vacas lecheras. En la valoración de los síntomas generales y locales, del rendimiento lácteo y de los resultados bacteriológicos la enrofloxacin superó al producto de comparación.

REIVINDICACIONES

1. Uso de enrofloxacin para la preparaci3n de medicamentos para el tratamiento por v3a parenteral de procesos mast3ticos en vacas mediante dos administraciones por v3a intravenosa como m3ximo.
2. Uso seg3n la reivindicaci3n 1, en el que las administraciones se realizan en dos d3as sucesivos.
- 5 3. Uso seg3n una de las reivindicaciones precedentes, en el que las administraciones se realizan en cada caso una vez al d3a.
4. Uso seg3n una de las reivindicaciones precedentes, en el que se administran al d3a de 1 a 10 mg/kg de enrofloxacin.