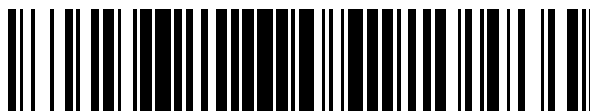


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 878**

51 Int. Cl.:
A61K 47/14 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61K 31/7036 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06711869 .5**
96 Fecha de presentación: **18.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1857120**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Perfusión para mastitis**

30 Prioridad:
19.01.2005 JP 2005011646

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73 Titular/es:
Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.
1-1 Aza-Tairanoue, Sasagawa Asaka-machi,
Koriyama-shi
Fukushima 963-0196, JP

72 Inventor/es:
TSUKADA, Junko;
OHASHI, Eiichi y
MATSUNAGA, Tomio

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 878 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

Perfusión para mastitis.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una perfusión para mastitis en la que se aumenta la disolubilidad del ingrediente principal a partir de la base para aumentar la acción farmacológica del ingrediente principal.

Técnica anterior

10 Convencionalmente, la mastitis se desarrolla frecuentemente en los animales domésticos criados para producción de leche tales como las vacas y cabras lecheras. La mastitis es una enfermedad en la que las glándulas mamarias de los animales domésticos se infectan con staphylococcus (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*), bacilo colónico (*Escherichia coli*) u otras bacterias patógenas que causan inflamación o una enfermedad relacionada con dichas bacterias. La mastitis es una enfermedad muy grave que puede ser cuestión de vida o muerte para los fabricantes de leche debido a su alta incidencia, y a las consecuencias de reducción de la producción de leche, deterioro de la calidad de la leche y aumento de la eliminación selectiva de los animales enfermos en el ganado lechero.

15 Con el fin de evitar el desarrollo de mastitis, los fabricantes de leche tienen que mantener los pezones limpios mediante diferentes modos tales como frotándolos o limpiándolos o sumergiéndolos en una solución antiséptica. Sin embargo, aunque los pezones se hayan mantenido limpios por tales medios, todavía es difícil evitar el desarrollo de la mastitis.

20 Por lo tanto, una terapia establecida utilizada frecuentemente después del desarrollo de mastitis es la administración por perfusión de una perfusión para mastitis en las glándulas mamarias de los animales domésticos afectados con mastitis. La mayor parte de la perfusión para mastitis es una mezcla turbia de un ingrediente principal que comprende un antibiótico con una base oleosa tal como aceite de canola. Perfundiendo directamente dicha perfusión para mastitis en las glándulas mamarias, la mayor parte de las mastitis se cura o se alivia.

25 Antiguamente, se utilizaba como un ingrediente principal de la perfusión para mastitis el antibiótico penicilina y después se impuso el antibiótico penicilina de síntesis; más tarde, fue reemplazado por el antibiótico cefem. Actualmente, el antibiótico cefem es el que se utiliza más frecuentemente.

La base oleosa utilizada es aceite de maíz, aceite de canola, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de semillas de algodón o similares.

Antiguamente, se utilizaba como barril de perfusión un tubo de aluminio con una aguja con tapón; después, se utilizó un tubo de aluminio con cápsula de cierre. Actualmente, se utiliza frecuentemente una jeringa.

30 La técnica anterior de perfusión para mastitis está descrita, por ejemplo, en las Referencias 1 y 2.

Referencia 1, JP 2001-206849A

Referencia 2, JP 2001-511451A

35 El documento US 4.034.099 describe composiciones y métodos para el tratamiento de la mastitis en los animales lecheros, que comprenden administrar mediante perfusión intramamaria una cantidad eficaz de un medicamento anti-mastitis dispersado en un vehículo que comprende un aceite, un éster de ácido graso y, opcionalmente una sal de ácido graso.

El documento JP 08-175989 describe una composición líquida de limpieza para prevenir la mastitis que comprende caprilato de monoglicérido y/o caprato de monoglicérido y laurato de monoglicérido.

Sumario de la invención

40 Problemas a resolver por la invención

Generalmente, la mayor parte de las perfusiones establecidas para mastitis son, como se ha mencionado antes, una simple mezcla turbia de un ingrediente principal con una base oleosa; no se ha realizado ninguna innovación sustancial en cuanto a la base.

45 Como resultado, en las perfusiones convencionales para mastitis mencionadas antes, la disolubilidad (disponibilidad) de un ingrediente principal a partir de una base es baja y por lo tanto la absorbencia del ingrediente principal es también baja, de forma que no se puede esperar suficiente acción farmacológica por parte del ingrediente principal. Dichas disolubilidad y absorbencia bajas dan como resultado de forma desventajosa un aumento sustancial de la cantidad consumida del ingrediente principal y la prolongación de su período de residencia en el cuerpo del animal.

Se realizó la invención a la vista de lo anterior y con el objetivo de proporcionar una perfusión para mastitis en la que la difusividad o dispersividad de una base se mejora para aumentar la disolubilidad de un ingrediente principal, con lo que se aumenta la acción farmacológica del ingrediente principal.

Medios o medidas para resolver los problemas

- 5 La invención se refiere a una perfusión para el tratamiento de la mastitis que comprende el antibiótico cefem como un ingrediente principal, un monoglicérido de ácido graso de cadena media que tiene átomos de carbono en el intervalo de C8 a C12 y una base oleosa.

Es preferible en los medios anteriores que la cantidad del monoglicérido de ácido graso de cadena media sea el 0,5 % en peso o más del total.

10 Efectos de la invención

- 15 De acuerdo con la perfusión para mastitis de la invención, que comprende un ingrediente principal, un monoglicérido de ácido graso de cadena media y una base oleosa, la difusividad o dispersividad del ingrediente principal se mejora por el monoglicérido para aumentar la disolubilidad y por tanto la absorbencia del ingrediente principal. Como resultado, la perfusión de la invención tiene excelentes efectos y ventajas, en comparación con las perfusiones convencionales para mastitis, porque tiene una efectividad inmediata y un período residual corto y porque se puede esperar que el ingrediente principal sea utilizado de forma efectiva y sin desperdicio, con lo que se reduce la cantidad consumida del ingrediente principal.

Breve descripción de los dibujos

- 20 Fig. 1. Un diagrama que presenta la proporción de disolución de CEZ (cefazolina) cuando las concentraciones de MCM (monoglicérido de ácido graso de cadena media) son variadas en etapas desde 0 a 10 % en peso en el ensayo de disolución, Método 2 (método de paletas)

Fig. 2. Un diagrama que presenta la transición de las concentraciones de CEZ en la sangre de las vacas con respecto a la perfusión para mastitis.

- 25 Fig. 3. Un diagrama que presenta la transición de las concentraciones de CEZ en la leche de las vacas con respecto a la perfusión para mastitis.

Fig. 4. Un diagrama que presenta la cantidad de disolución de CEZ en el ensayo de disolución, Método 2 (método de paletas).

Fig. 5. Un diagrama que presenta la proporción de disolución de CEZ en el ensayo de disolución, Método 2 (método de paletas).

- 30 Fig. 6. Un diagrama que presenta la transición de las concentraciones de CEZ en la leche de las vacas en administraciones a las vacas con diferentes relaciones de CEZ.

Fig. 7. Un diagrama que presenta la transición de las concentraciones de CEZ en la leche.

Fig. 8. Un diagrama que presenta la transición de las concentraciones de CEZ en la sangre.

Fig. 9. Un diagrama que presenta la transición de la Cmax en las administraciones.

- 35 Mejor modo de llevar a cabo la invención

La invención se refiere a una perfusión para mastitis con un ingrediente principal dispersado o disuelto en una mezcla de base oleosa con un monoglicérido de ácido graso de cadena media, y un aditivo que se añade a la misma según necesidades. El ingrediente principal de la perfusión para mastitis incluye cefem.

- 40 El antibiótico cefem utilizable puede ser convencionalmente cefalonio, cefapirina benzatina, cefapirina sódica, cefazolina, cefuroxima sódica o similares.

La base oleosa sirve para la dispersión efectiva del ingrediente principal y para añadir una fluidez satisfactoria a la misma como perfusión para mastitis. La base oleosa utilizable puede ser convencionalmente aceite de maíz, aceite de canola, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de semillas de algodón o similares.

El aditivo utilizable puede ser un colorante, dispersante o similares.

- 45 El monoglicérido de ácido graso de cadena media (de aquí en adelante denominado MCM) es un tipo de éster de ácido graso con glicerina; la mezcla de MCM con una base oleosa se puede esperar que produzca efecto como agente difusor para aumentar la disolubilidad (disponibilidad) del ingrediente principal. Más específicamente, se ha sabido que el MCM tiene efectos tales como difusión interfacial, facilitación de la absorción de fármacos difícilmente

absorbibles y actividad antibacteriana y por tanto ha sido utilizado como absorbente percutáneo, base de supositorios o similares. Sin embargo, no ha habido ninguna producción ni descripción hasta ahora sobre una perfusión para mastitis con MCM como en la invención.

5 Hay MCMs que tienen átomos de carbono en el intervalo de C8 a C12 cualquiera de los cuales se puede utilizar en la invención. El MCM comercialmente disponible es, por ejemplo, Sunsoft 707 (producto de Taiyo Kagaku Co., Ltd.) que es un monoéster de ácido caprílico con 8 átomos de carbono o Sunsoft 757 (producto de Taiyo Kagaku Co., Ltd.) que es un monoéster de ácido láurico con 12 átomos de carbono. La invención no se limita a tales MCMs y puede emplear cualquier otro de diferentes tipos de monoglicéridos. El MCM, que por sí mismo es débilmente emulsionable, tiene la función de que mezclándolo en pequeña cantidad con la fase oleosa reduce la tensión superficial de la fase; la fase oleosa con MCM tiene tendencia dispersiva en la fase divisoria debido a la reducción de la tensión superficial.

10 Por tanto, en la invención, como se esperaba que la base oleosa con MCM pudiera aumentar la dispersividad de la base y la disponibilidad del ingrediente principal, se han realizado diferentes ensayos para validación.

15 Como resultado, se descubrió de forma sorprendente que esto puede proporcionar una perfusión para mastitis que no solamente tiene la mejora esperada originalmente de la disponibilidad del ingrediente principal en combinación con un aumento de facilitación de la absorbencia del ingrediente principal, sino que también tiene una efectividad inmediata y un corto período residual en el cuerpo del animal y se puede obtener una acción farmacológica satisfactoria con el uso del ingrediente principal en un cantidad más pequeña, completando de este modo la invención.

20 A continuación se describirán minuciosamente ejemplos de la invención. Sin embargo, la invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

Se utilizó como MCM, Sunsoft 707 (producto de Taiyo Kagaku Co., Ltd.) que es un monoéster de ácido caprílico con 8 átomos de carbono, para preparar la perfusión 1 (3 g) con la composición que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

perfusión 1		
ingrediente principal:	cefazolina (CEZ)	150 mg (potencia)
MCM:		75 mg (2,5 % en peso)
aditivo:	azul alimentario N° 1	25 mg
base oleosa:	aceite de canola	el resto
total:		3 g

25 Una jeringa de plástico del tipo ordinario utilizada para las pomadas para la mastitis en la compañía solicitante, se cargó con la perfusión 1 anterior para preparar un prototipo de perfusión para mastitis. El prototipo de la perfusión 1 presentó propiedades físicas adecuadas para uso como perfusión para mastitis.

1. Ensayo de disolubilidad con diferentes proporciones de MCM:

30 Para la perfusión 1, se llevó a cabo el ensayo sobre la base del ensayo de disolución, Método 2 (método de paletas) de la Farmacopea Japonesa métodos de ensayo generales. El líquido de ensayo utilizado fue tampón fosfato (pH 6,5) (una mezcla de 4,86 g de dihidrogenofosfato de potasio (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) con 5,12 g de dihidrogenofosfato de disodio 12-agua (producto de Wako Pure Chemical industries, Ltd.) en 1 L de agua destilada, siendo ajustado el pH). Se realizó el ensayo a una velocidad de revolución de 25 r.p.m.; se muestreó el líquido de ensayo cuando hubo transcurrido el tiempo para medir la concentración de CEZ disuelta en el líquido de ensayo, esto es, la proporción de disolución de CEZ según la cromatografía de líquidos de examen de la potencia en Animal Antibiotic Medical Supplies Standard (de aquí en adelante denominado método de HPLC: método de cromatografía de líquidos de alta resolución). Se realizó el ensayo con una variedad de concentraciones de MCM en etapas en un intervalo de 0-10 % en peso. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

40 En la Fig. 1, la prescripción con la más alta proporción de disolución fue la que tenía 2,5 % en peso de MCM. Se predijo en el ensayo que la prescripción con 10 % en peso de MCM debería presentar la mejor disolución puesto que cuanto más alta es la concentración de MCM, más alta es la dispersividad del ingrediente principal; contrariamente a tal predicción, la prescripción con 2,5 % en peso de MCM presentó la mejor disolubilidad. Se considera que esto es

debido al hecho de que una característica como la de ayudador de la disolución o solubilizador para fármacos difícilmente solubles, que es una de las características de MCM, afecta a la disolución de la CEZ.

2. Ensayo sobre la transición de las concentraciones de CEZ en la sangre y en la leche con respecto a las administraciones con MCM a las vacas:

- 5 Para la perfusión 1, se realizó el ensayo de la siguiente manera sobre la transición de las concentraciones en la sangre y en la leche. Los reactivos utilizados fueron productos de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. a menos que se especifique otra cosa.

Método de medida (Método HPLC) sobre la transición de las concentraciones en la sangre:

- 10 Con el fin de determinar la transición de las concentraciones en sangre, se realizó un análisis de suero sanguíneo. Se prepararon con anticipación las siguientes soluciones.

1) Preparación de la solución de muestra:

- 15 Se disolvieron 2 mL exactamente medidos de suero sanguíneo, 87,1 g de dihidrogenofosfato de potasio (producto de Nacalai Tesque, Inc.), 39,9 g de ácido cítrico monohidrato (producto de Nacalai Tesque, Inc.) en agua destilada hasta completar 1000 mL de solución en total. Se añadieron a la solución y se mezclaron con ella 20 mL de tampón fosfato, pH 5,3, que había sido ajustado a $\text{pH } 5,3 \pm 0,1$ con KOH 1 N, y se introdujo en una columna de extracción en fase sólida, cartucho Sep-pak plus C18 (producto de Aguas Inc.) que había sido tratada previamente con 5 mL de metanol y 10 mL de agua. Después de la introducción, se lavó la columna con 20 mL de agua y después se disolvió la CEZ en 5 mL de acetonitrilo y se evaporó el disolvente a presión reducida a una temperatura de 40 °C o menos.
- 20 Con el residuo, se disolvieron 7,0 g de hidrogenofosfato de potasio y 6,0 g de hidrogenofosfato de disodio 12-hidrato en agua destilada hasta completar 1000 mL de solución en total. Se añadió a la solución 1 mL exactamente medido de tampón fosfato, pH 6,0, que había sido ajustado previamente a $\text{pH } 6,0 \pm 0,1$ con ácido fosfórico, se redisolvió por tratamiento con ultrasonidos (1 min) y se filtró por Ekicrodisc 13 CR (filtro de membrana de 0,45 μm ; producto de Nihon Pall Ltd.) para dar una solución de muestra.

2) Preparación de la solución de referencia:

- 25 Se disolvieron 25 mg (potencia) medidos con precisión de la cefazolina de referencia de trabajo, 3,4 g de hidrogenofosfato de potasio y 10,65 g de hidrogenofosfato de disodio (anhidro) en agua destilada para preparar 1000 mL de solución en total. Se disolvió la solución en tampón fosfato, pH 7, que había sido ajustado a $\text{pH } 6,0 \pm 0,1$ con ácido fosfórico para preparar una solución de referencia con concentración definida de 500 μg (potencia)/mL. Se midió con precisión una cantidad apropiada de la solución stock de referencia y se diluyó en etapas con tampón fosfato, pH 6, para preparar 5,0, 1,0, 0,5, 0,25 y 0,10 μg (potencia)/mL de cada solución de referencia.
- 30

Se realizó el ensayo por cromatografía de líquidos en 200 μL de cada una de las muestras preparadas y de las soluciones de referencia en las siguientes condiciones para determinar el área del pico de CEZ. Mediante la fórmula de regresión de la curva analítica preparada a partir del área del pico del cromatograma de la solución de referencia, se calculó la concentración de CEZ en la solución de la muestra.

- 35 Condiciones de la HPLC (Gradiente de pares de iones):

longitud de onda de detección: UV 270 nm

columna: Inertsil PH 5 μm 4,6 X 250 nm (producto de GL Sciences Inc.)

temperatura de la columna: 25 °C.

caudal: 1 mL/1 min.

- 40 fase móvil:

Líquido A (pH 3,0, ácido fosfórico)

Líquido TBA:acetonitrilo = 9:1

Líquido B (pH 3,0, ácido fosfórico)

Líquido TBA:acetonitrilo:metanol ~ 55:30:15

- 45 El líquido TBA era una solución preparada disolviendo 0,34 g de sulfato de tetrabutilamonio (producto de Nacalai Tesque, Inc.) y 17,9 g de hidrogenofosfato de disodio 12-hidrato en agua destilada para obtener 1000 mL de solución en total.

El tiempo transcurrido y el cambio en la concentración del líquido B son como se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

programación de tiempo (tiempo de análisis: 45 min)	
tiempo transcurrido (min)	concentración (%) de líquido B
12	8
25	20
30	20
35	8
44	8

Medida de la transición de la concentración en la leche (método de bioensayo):

Con respecto a la perfusión 1, el análisis de la leche se realizó para examinar la transición de la concentración en la leche. Se prepararon previamente las siguientes soluciones.

5 1) Medio de cultivo y solución tampón:

Medio de cultivo para reserva de pases: medio de cultivo en agar inclinado Mil-P (medio de cultivo Mil-P No. 1) (producto de Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co, Ltd.: esto se aplica también a los medios de cultivo que se mencionan de aquí en adelante.)

Medio de cultivo de crecimiento: medio-caldo de cultivo de la cepa, Mil-P (medio de cultivo Mil-P No. 2)

10 Medio de cultivo de ensayo: medio de cultivo de agar-agar en disco Mil-P (medio de cultivo Mil-P No. 3)

Tampón fosfato (pH 6,0): Se disolvieron en aproximadamente 750 mL de agua destilada 3,5 g de hidrogenofosfato de potasio y 3,0 g de hidrogenofosfato de disodio 12-agua. Se ajustó la solución a pH 6,0 ± 0,1 con ácido fosfórico y se añadió agua destilada para preparar 1000 mL de solución.

2) Cepa de ensayo:

15 Cepa de ensayo: *Bacillus stearothermophilus var. calidolactis C-953*

Preparación del líquido de la cepa de ensayo: Se propagó la cepa de ensayo con pases repetidos sobre el medio de cultivo de reserva, después de uso, sobre el medio de cultivo de crecimiento y se cultivó a 55 ± 1 °C durante 17 ± 1 horas en el líquido de la cepa.

3) Preparación de las placas de ensayo planas:

20 El medio de cultivo de ensayo mantenido templado a aproximadamente 55 °C se mezcló con el líquido de la cepa de ensayo en una relación de 5:1. Se dispersó la mezcla en porciones de 10 mL cada una en placas de Petri de plástico esterilizadas con diámetro interior de 90 mm y se enfriaron y solidificaron en placas horizontales. Después, en cada una de las placas se hicieron cuatro agujeros con un diámetro de 8 mm utilizando un taladro (producto de Toyo Sokuteiki Co., Ltd.) de tal modo que los agujeros se situaron sobre los vértices respectivos de un cuadrado sustancialmente cíclico en un círculo con un radio de aproximadamente 25 mm alrededor de un punto central de la placa plana, proporcionando de este modo las placas de ensayo planas.

4) Preparación de la solución de ensayo

30 La muestra congelada a -15 °C o menos justo hasta antes de la medida se dejó que fundiera a temperatura ambiente, y se midió exactamente 1 mL de la muestra en un tubo de sedimentación tapado. Se añadieron a este tubo 20 mL de metanol, se agitó durante 10 minutos y se centrifugó a 3000 r.p.m. durante 5 minutos; y el líquido sobrenadante se transfirió a un matraz con forma de pera. Se añadió a este matraz 1 mL de n-propanol (producto de Kanto Chemical Co., Inc.) y se evaporó a presión reducida a una temperatura de 45 °C o menos. Se añadieron al residuo 5 mL de tampón fosfato (pH 6,0) y se disolvió el residuo para obtener la solución de la muestra.

5) Preparación de la solución de referencia

35 Se disolvió una cantidad apropiada de la cefazolina de referencia de trabajo en una pequeña cantidad de acetona (producto de Fisher Scientific International, Inc.), y después se diluyó con tampón fosfato (pH 6,0) para preparar aproximadamente 1 mg (potencia)/mL de solución stock de referencia con concentración definida. Se conservó la solución stock a 50 °C o menos, y se utilizó antes de 10 días después de la preparación. Justo antes de su uso, se

5 midió exactamente una cantidad apropiada de la solución stock de referencia y se diluyó exactamente con tampón fosfato (pH 6,0) hasta soluciones diluidas cada una con una concentración de 0,16, 0,08, 0,04, 0,02 y 0,01 µg (potencia)/mL para obtener así las soluciones de referencia. Aparte de esto, se midió exactamente una cantidad apropiada de la solución stock de referencia y se diluyó exactamente con tampón fosfato (pH 6,0) para preparar la solución diluida con una concentración de 0,04 µg (potencia)/mL como solución diluida central de referencia de trabajo.

10 Las soluciones preparadas se utilizaron para realizar el análisis de la leche mediante un método de microbioensayo. Más específicamente, los agujeros perforados en las placas planas de ensayo se cargaron con 50 µL de cada una de las muestras y de las soluciones de referencia y se cultivaron a 55 ± 1 °C durante 55 horas o más. Se midieron los diámetros de las zonas de inhibición desarrolladas, y se determinó la ecuación de regresión de la curva de calibración a partir del diámetro de la zona de inhibición de la solución de referencia. Se substituyó en la ecuación el diámetro de la zona de inhibición de la solución de la muestra, para calcular la concentración de CEZ en la solución de la muestra. La concentración de CEZ calculada se multiplicó por la fuerza de dilución después de re-disolución para obtener la concentración de CEZ en la muestra. Cuando no se obtuvieron zonas de inhibición definidas en los resultados del ensayo y cuando los resultados calculados fueron inferiores al límite medible, las puntuaciones se registraron como ND (no detectable).

15 En las condiciones que se muestran en la siguiente Tabla 3, la perfusión 1 (con 2,5 % en peso de MCM y 150 mg de CEZ) y la cefamezina QR como fármaco de contraste (perfusión oleosa de cefazolina que no contiene MCM y contiene 150 mg de CEZ; producto de Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.) se perfundieron en las glándulas mamarias de cinco vacas lecheras Holstein para examinar la transición de las concentraciones de CEZ en la sangre y en la leche.

Tabla 3

Animal de ensayo	cinco vacas lecheras Holstein
Fármaco de ensayo	perfusión 1: con 2,5 % en peso de MCM y 150 mg de CEZ; fármaco control: cefamezina QR (150 mg de CEZ)
Administración	administración mediante perfusión a 4 glándulas mamarias con cada fármaco de muestra (150 mg de potencia) por mama
Muestreo:	sangre: antes de la administración y 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración; leche: antes de la administración y 6, 24, 30, 48, 54 y 72 horas después de la administración
Análisis	suero sanguíneo: método HPLC; leche: método de bioensayo

25 La Fig. 2 presenta los resultados de la transición de las concentraciones de CEZ en la sangre de vacas a las que se ha administrado la perfusión 1 para mastitis; el límite detectable fue de 0,015 µg (potencia)/mL y los valores superiores a este límite se registraron como datos.

A partir de los resultados de la Fig. 2 se descubrió, que en comparación con la cefamezina QR, la prescripción con MCM tenía un comienzo más temprano de aumento de la concentración en sangre y su máxima concentración (C_{max}) en sangre era más alta.

30 A partir de esto se descubrió que la perfusión 1 con 2,5 % en peso de MCM puede aumentar rápidamente la concentración de CEZ en sangre en menos tiempo y por tanto se espera que el ingrediente principal tenga un efecto farmacológico de acción rápida.

La Fig. 3 presenta los resultados de la transición de las concentraciones de CEZ en la leche de vacas a las que se ha administrado la perfusión 1 para mastitis y la cefamezina QR.

35 En la Fig. 3, no se ven diferencias sustanciales entre grupos de administración. La prescripción con MCM tiene una concentración más alta en la leche que la de cefamezina QR, lo que parece revelar que el primero tiene una disolución más alta en la leche que la cefamezina QR. Esto está conforme con los resultados del ensayo de disolución.

40 La perfusión 1 con 2,5 % en peso de MCM tiene un rápido comienzo de aumento de la concentración de CEZ en sangre en comparación con la cefamezina QR actual y tiene una diferencia significativa en las concentraciones máximas en la sangre y en la leche. Se descubrió que la CEZ, que es un agente antibacteriano bactericida, puede presentar efectos farmacológicos siempre que se pueda mantener suficiente concentración en la sangre y en la leche durante un corto periodo de tiempo; la perfusión 1 que, como se ha mencionado antes, puede tener un rápido comienzo de aumento de la concentración en sangre y mantener la concentración máxima en sangre, es muy eficaz

en el tratamiento de la mastitis. Se descubrió que la perfusión 1 con 2,5 % en peso de MCM puede mantener una alta proporción de utilización del ingrediente principal puesto que es superior en difusividad o dispersividad y tiene el ingrediente principal que se disuelve fácilmente en la leche y que tiene una absorbencia más alta.

5 A la vista de lo anterior, en la invención se conjeturó que la perfusión incluso con cantidad reducida de CEZ podría presentar un efecto similar al de la actual cefamezina QR, y se realizaron los siguientes ensayos.

10 Cada 1 g de las perfusiones, esto es, la prescripción (perfusión 1) con contenido de CEZ de 150 mg/3 g igual que el de la prescripción convencional, la prescripción a la mitad (perfusión 2) con contenido de CEZ de 75 mg/3 g como se muestra en la Tabla 4 que sigue y la prescripción a un tercio (perfusión 3) con contenido de CEZ de 50 mg/3 g como se muestra en la Tabla 5 que sigue y la cefamezina QR como fármaco de contraste, se cargaron por separado y se midieron la cantidad de disolución y la proporción de disolución en el líquido de ensayo a intervalos de tiempo predeterminados

Ejemplo 2

Tabla 4

perfusión 2		
ingrediente principal:	cefazolina (CEZ)	75 mg (potencia)
MCM:		75 mg (2,5 % en peso)
aditivo:	azul alimentario N° 1	25 mg
base oleosa:	aceite de canola	el resto
total:		3 g

15 Una jeringa de plástico para pomadas para mastitis del tipo ordinariamente utilizado en la compañía solicitante, se cargó con la perfusión 2 anterior, con lo que se preparó experimentalmente la perfusión para mastitis. La perfusión 2 preparada experimentalmente mencionada antes presenta propiedades físicas adecuadas para uso como perfusión para mastitis.

Ejemplo 3

Tabla 5

perfusión 3		
ingrediente principal:	cefazolina (CEZ)	50 mg (potencia)
MCM:		75 mg (2,5 % en peso)
aditivo:	azul alimentario N° 1	25 mg
base oleosa:	aceite de canola	el resto
total:		3 g

20 Una jeringa de plástico para pomadas para mastitis del tipo ordinariamente utilizado en la compañía solicitante, se cargó con la perfusión 3 mencionada antes, para preparar experimentalmente la perfusión para mastitis. La perfusión 3 preparada experimentalmente mencionada antes presenta propiedades físicas adecuadas para uso como perfusión para mastitis.

1. Ensayo de disolubilidad con diferentes proporciones de MCM:

25 En las figuras 4 y 5 se muestran cantidades y proporciones de disolución de las perfusiones 1, 2 y 3 mencionadas antes y de la cefamezina QR como fármaco control, respectivamente. Como se muestra en la Fig. 5, la perfusión 3 como prescripción a un tercio de CEZ con MCM se empezó a disolver instantáneamente y se disolvió sustancialmente al 100 % en 10 minutos. Con respecto a la perfusión 1 de CEZ con MCM en una cantidad igual a la del fármaco convencional y a la perfusión 2 como prescripción a la mitad, se completó la disolución sustancialmente al 100 % en aproximadamente 40 minutos.

30

Se dedujo de lo anterior que las prescripciones con MCM se disuelven al 100 % en un tiempo corto incluso si las proporciones de CEZ se cambian de forma diversa.

2. Ensayo sobre la transición de las concentraciones de CEZ en la sangre y en la leche cuando se administran a las vacas con diferentes proporciones de CEZ:

5 Se midieron las concentraciones en la sangre y en la leche respectivamente del mismo modo que se ha mencionado anteriormente.

10 Se inyectaron en las glándulas mamarias de seis vacas lecheras Holstein los fármacos de ensayo mostrados en la Tabla 6 que sigue, esto es, la perfusión 2 (prescripción a la mitad con 75 mg/3 g de CEZ) la perfusión 3 (prescripción a un tercio con 50 mg/3 g de CEZ) y la cefamezina QR como fármaco de control con 150 mg/3 g de CEZ, después de haber sido ordeñadas por la mañana; esto se repitió durante 3 días y se examinó la transición en las concentraciones en la sangre y en la leche.

Tabla 6

Animales de ensayo	seis vacas lecheras Holstein
Fármaco de ensayo	perfusión 2: con 2,5 % en peso de MCM y 75 mg de CEZ; perfusión 3: con 2,5 % en peso de MCM y 50 mg de CEZ; fármaco control: cefamezina QR (150 mg de CEZ)
Administración	administración mediante perfusión a 4 glándulas mamarias con cada fármaco de muestra (150 mg de potencia) por mama; esto se repitió durante tres días
Muestreo:	sangre: antes de la administración y 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración; leche: antes de la administración y 6, 24, 30, 48, 54 y 72 horas después de la administración
Análisis	suero sanguíneo: método HPLC; leche: método de bioensayo

15 La Tabla 7 muestra la transición de la concentración en sangre. Se extrajo la sangre antes de la administración y 0,5, 1, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después del primer día de administración. El límite medible (ND) de la concentración en sangre fue de 0,05 µg (potencia)/mL o menos.

Tabla 7 Transición de las concentraciones en sangre (µg (potencia)/mL)

Grupo	Código unidad	Antes de admin. 0	Tiempo transcurrido (horas)							
			0,5	1	2	4	6	8	24	
Perfusión 2 con 75 mg de CEZ	A	ND	ND	0,017	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	B	ND	ND	0,036	0,051	ND	ND	ND	ND	ND
	C	ND	ND	0,015	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	D	ND	0,018	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	E	ND	0,032	0,028	0,033	ND	ND	ND	ND	ND
	F	ND	0,020	0,022	0,022	0,018	ND	ND	ND	ND
Perfusión 3 con 50 mg de CEZ	A	ND	0,0200	0,0232	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	B	ND	0,0372	0,0289	0,0164	ND	ND	ND	ND	ND
	C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	D	ND	0,0422	0,0407	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	E	ND	0,0291	0,0314	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	F	ND	0,0316	0,0380	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Fármaco control cefamezina QR	A	ND	0,0603	0,0843	0,0410	0,0247	0,0250	0,0208	ND
	B	ND	ND	ND	0,0211	0,0322	0,0228	0,0188	ND
	C	ND	ND	ND	0,0167	ND	ND	ND	ND
	D	ND	0,0442	0,0596	0,0349	0,0318	ND	ND	ND
	E	ND	0,0154	0,0226	0,0433	0,0349	0,0198	0,0203	ND
	F	ND	ND	0,0167	0,0282	0,0319	0,0182	ND	ND

5 Según la anterior Tabla 7, las perfusiones 2 y 3 con MCM aparecieron rápidamente y se eliminaron rápidamente; mientras que la cefamezina QR se hizo indetectable después de 8 horas, las perfusiones 2 y 3 se hicieron indetectables después de 4 y 2 horas, respectivamente. Aunque las perfusiones 2 y 3 tenían el ingrediente principal en pequeña cantidad y no tuvieron un gran efecto sobre las concentraciones en sangre, presentaron concentraciones más altas en sangre desde el punto de vista de sus concentraciones del ingrediente principal tan bajas como la mitad o un tercio.

Por lo tanto, de acuerdo con la perfusión con MCM, el ingrediente principal se utilizó de modo efectivo sin desperdicio de forma que se obtuvo la posibilidad de reducir la cantidad consumida del ingrediente principal.

10 Exactamente como la medida de transición de las concentraciones en sangre mencionada antes, se midió la transición de las concentraciones en la leche en las muestras obtenidas por el ordeño y los resultados de la medida se muestran en la Tabla 8 y en la Fig. 6. Se obtuvo la leche en el ordeño de la mañana y de la noche durante las administraciones de tres días y hasta 72 horas después de la administración final. Dichas 72 horas después de la administración final se cumplieron la mañana del tercer día después de la administración final. El límite medible (ND; no detectable) de concentración en la leche fue de 0,05 µg (potencia)/mL o menos

15

Tabla 8

Transición de las concentraciones en leche (μg (potencia)/mL)												
Grupo	Código unidad	Primer día		2º día		3º día	Después de la administración final					
		mañana	noche	mañana	noche		mañana	6 h	24 h	30 h	48 h	54 h
Perfusión 2 con 75 mg de CEZ	A	ND	20,33	1,59	16,33	0,57	15,81	0,67	0,12	ND	ND	ND
	B	ND	21,97	1,84	15,66	1,14	10,24	0,92	0,29	ND	ND	ND
	C	ND	26,24	3,16	28,07	2,05	18,93	1,28	0,15	ND	ND	ND
	D		ND 15,76	1,30	18,38		1,12 10,79	1,56	0,47	ND	ND	ND
	E		ND 10,95	0,51	9,06		16,48	0,53	0,11	ND	ND	ND
	F	ND	19,79	0,80	16,32		14,88	0,79	0,16	ND	ND	ND
	media \pm SD	-	19,17	1,53	17,30	1,12	14,52	0,96	0,22	-	-	-
		-	5,27	0,93	6,16	0,61	3,39	0,39	0,14	-	-	-
Perfusión 3 con 50 mg de CEZ	A	ND	16,9630	0,3940	6,8600	0,5450	9,9220	0,5270	0,0570	ND	ND	ND
	B	ND	12,5500	0,7210	5,1480	0,5430	16,6510	0,8840	0,1130	ND	ND	ND
	C	ND	9,7650	1,3810	8,6350	0,7410	12,0680	0,6250	0,1740	ND	ND	ND
	D	ND	14,7070	1,1740	27,2310	1,1190	12,4870	1,3240	0,1890	ND	ND	ND
	E	ND	18,0560	0,5940	17,7300	0,4470	12,6820	1,1430	0,0600	ND	ND	ND
	F	ND	5,7410	0,9070	8,2950	1,0930	6,8660	1,2610	0,2280	ND	ND	ND
	media \pm SD	-	12,9637	0,8618	12,3165	0,7480	11,7793	0,9607	0,1368	-	-	-
		-	4,6376	0,3686	8,5163	0,2934	3,2472	0,3353	0,0711	-	-	-

Fármaco control cefamizina QR	A	ND	23,8740	2,9050	22,7920	3,8280	19,5050	5,6450	ND	ND	ND
	B	ND	10,4510	5,9370	17,7940	5,7720	30,3120	6,6140	1,9650	0,3510	0,0510
	C	ND	20,1640 27,5280	6,9870	26,1430	8,9550	23,7410	9,6260	4,4310	0,7800	0,2880
	D	ND	11,7240	5,1260	17,7300	4,3210	33,3340	6,8420	0,8830	0,0730	ND
	E	ND	21,6560	5,6840	19,3590	5,7160	25,4810	5,4150	1,4100	0,3880	0,1110
	F	ND		2,6460	25,5950	3,2080	19,7010	5,0850	0,9770	0,1100	ND
	media ± SD	-	19,2328	4,7142	21,5688	5,3000	25,3457	6,5378	-	-	-
	-	6,7911	1,8115	3,8078	2,0619	5,6044	1,6615	-	-	-	

De acuerdo con la Fig. 6 y la Tabla 8, en cualquier grupo de administración, la concentración en la leche es la más alta tras el primer ordeño después de cada administración y la de la mañana siguiente es más baja. Sin embargo, en cuanto a la concentración en el primer ordeño después de cada administración, las perfusiones 2 y 3 con MCM presentaron sustancialmente los mismos valores en cualquiera de los días primero, segundo y tercero mientras que la cefamezina QR presentó tendencia a aumentar día a día y tuvo similar tendencia de aumento en la muestra 24 horas después de la administración final. Por lo tanto, se considera que la cefamezina QR se acumula gradualmente en una cisterna para los pezones mientras que las perfusiones 2 y 3 tienen menos acumulación.

En cuanto a la concentración en la leche, la de la cefamezina QR fue la más alta; la de la perfusión 2 con una prescripción a la mitad fue la segunda más alta; y la de la perfusión 3 con una prescripción a un tercio fue la más baja. Puesto que la perfusión 2, que tiene el ingrediente principal en una cantidad que es la mitad de la cefamezina QR, en realidad tiene una concentración en leche igual que esta última, se confirmó que la prescripción con MCM tiene alta disolubilidad en comparación con la cefamezina QR.

A continuación se hace referencia a la vacación de fármaco. Como se muestra en la transición de las concentraciones en la leche de la Tabla 8, la detección final de las perfusiones 2 y 3 con MCM tuvo lugar a las 30 horas después de la administración final mientras que la cefamezina QR tuvo la última detección después de 54 horas; esto es, la detección final de las perfusiones 2 y 3 es más corta que la de la cefamezina QR en 24 horas. Por lo tanto, se ha indicado que, en comparación con la cefamezina QR, la perfusión con MCM puede acortar su vacación de fármaco en 1 día (24 horas)

3. Ensayo sobre la residualidad de CEZ cuando el ingrediente principal está en la misma cantidad que el de la prescripción prevalente actual:

Como se descubrió en los anteriores ensayos, las perfusiones con MCM tenían tendencia a reducir la concentración de CEZ en la leche mediante administraciones repetidas mientras que no se admitió tal tendencia a la reducción en las administraciones de cefamezina QR; por lo que se sospechó que la reducción de la concentración de CEZ en la leche es un fenómeno específico de la prescripción con MCM. Puesto que el MCM tiene el efecto de aceleración de la absorción y se consideró que afecta a la absorbencia de CEZ a través de administraciones repetidas, se pensó que la vacación de fármaco se podía acortar en un régimen posológico y dosis ordinarios incluso si el ingrediente principal está en la misma cantidad que en los fármacos prevalentes actuales; por lo tanto, se realizaron los siguientes ensayos.

Se utilizó Sunsoft 707 (producto de Taiyo Kagaku Co., Ltd.) que es un monoéster de ácido caprílico con 8 átomos de carbono como MCM para preparar la perfusión 4 (3 g) con la composición que se muestra en la Tabla 9.

Ejemplo 4

Los fármacos de ensayo utilizados fueron la perfusión 1 (con 2,5 % en peso de MCM y 150 mg de CEZ) igual que la del Ejemplo 1 y la cefamezina QR (perfusión oleosa de cefazolina sin MCM y con 150 mg de CEZ: producto de Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.) como fármaco control. En las condiciones mostradas en la Tabla 9, los respectivos fármacos de ensayo se perfundieron a las glándulas mamarias de cuatro vacas lecheras Holstein una vez al día y durante tres días para examinar la transición de las concentraciones de CEZ en la leche y en la sangre. Se obtuvo la sangre 0,5, 1, 2, 4, 8 y 12 horas después de cada administración del primero al tercer día y la leche se obtuvo por la mañana y por la noche de los días primero a tercero y a las 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas después de la administración final y se hicieron las medidas para los respectivos materiales.

Tabla 9

Animal de ensayo	cuatro vacas lecheras Holstein
Fármacos de ensayo	perfusión 1: con 2,5 % en peso de MCM y 150 mg de CEZ; fármaco control: cefamezina QR (150 mg de CEZ)
Administración	administración mediante perfusión a 4 glándulas mamarias con cada fármaco de muestra por mama; esto se repitió durante tres días.
Muestreo:	sangre: 0,5, 1, 2, 4, 8 y 12 horas después de cada administración del primero al tercer día; leche: en cada ordeño (mañana y noche) del primero al tercer día y a las 12, 24, 36, 48, 60 y 72 horas después de la administración final
Análisis	suero sanguíneo: método HPLC; leche: método de bioensayo

1) Transición de la concentración en la leche después de la administración de los fármacos de ensayo.

La transición de las concentraciones de CEZ en la leche se muestra en la Tabla 10 y en la Fig. 7. El límite medible (ND; no detectable) de la concentración en la leche en la Tabla 10 fue de 0,05 µg (potencia)/mL o menos.

Tabla 10

Transición de las concentraciones en la leche (pg (potencia)/mL)												
Fármaco de ensayo	Código unidad	Primer día		2º día		3º día	Después de la administración final					
		mañana	noche	mañana	noche		mañana	12	24	36	48	60
Perfusión 1	A	ND	30,28	3,93	24,55	2,23	16,56	1,57	0,14	ND	ND	ND
	B	ND	24,55	1,47	18,77	1,21	9,76	0,53	0,06	ND	ND	ND
	C	ND	18,79	1,93	19,47	1,13	15,08	1,16	0,11	ND	ND	ND
	D	ND	13,92	0,79	10,95	0,64	7,73	0,85	ND	ND	ND	ND
	media ± SD	-	21,89	2,03	18,44	1,30	12,28	1,28	-	-	-	-
		-	7,09	1,35	5,62	0,67	4,21	0,44	-	-	-	-
Fármaco control QR	A	ND	21,18	8,34	24,08	10,12	25,85	6,58	2,35	0,36	0,11	ND
	B	ND	23,87	3,12	26,91	4,56	23,21	4,69	0,63	0,24	ND	ND
	C	ND	17,82	3,38	14,02	3,10	16,89	3,29	0,73	0,06	ND	ND
	D	ND	8,94	0,62	7,71	1,17	9,95	0,93	0,11	ND	ND	ND
	media ± SD	-	17,95	3,87	18,21	4,74	18,98	3,87	0,96	-	-	-
		-	6,50	3,23	8,93	3,85	7,10	2,38	0,97	-	-	-

a) Perfusión 1:

5 En la Tabla 10 después del primer ordeño (por la noche) a las 12 horas después de cada administración (por la mañana) de los fármacos de ensayo en los días primero a tercero, las concentraciones respectivas de CEZ en la leche (media) fueron $21,89 \pm 7,09 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la primera vez, $18,44 \pm 5,62 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la segunda vez y $12,28 \pm 4,21 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la tercera vez; también en los ensayos, se confirmó la tendencia a reducir la concentración de CEZ, administración por administración. Además, después del segundo ordeño (mañana) a las 24 horas después de cada administración de los fármacos de ensayo, las concentraciones de CEZ en la leche fueron $2,03 \pm 1,35 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la primera vez, $1,30 \pm 0,67 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la segunda vez y $1,28 \pm 0,44 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la tercera vez, que son sustancialmente bajas en comparación con el primer ordeño mencionado antes después de cada administración.

La detección final de CEZ en la leche fue a las 36 horas después de la administración final en una de las cuatro vacas; a las 48 horas después de la administración final, las concentraciones de CEZ para todas las vacas fueron inferiores al límite medible.

b) Fármaco control (cefamezina QR):

15 En la Tabla 10, después del primer ordeño (por la noche) a las 12 horas después de cada administración de los fármacos de ensayo cada mañana de los días primero a tercero, las concentraciones respectivas de CEZ en la leche fueron $17,95 \pm 6,50 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la primera vez, $18,21 \pm 8,93 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la segunda vez y $18,98 \pm 7,10 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la tercera vez. Además, después del segundo ordeño (por la mañana) a las 24 horas después de cada administración de los fármacos de ensayo, las concentraciones de CEZ en la leche fueron $3,87 \pm 3,23 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la primera vez, $4,74 \pm 3,85 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la segunda vez y $3,87 \pm 2,38 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la tercera vez, que son sustancialmente bajas en comparación con el primer ordeño después de cada administración mencionado antes.

25 La detección final de CEZ en la leche se hizo a las 36 horas después de la administración final en una de las cuatro vacas, a las 48 horas después de la administración final en dos de las cuatro vacas y a las 60 horas después de la administración final en la vaca restante; de este modo, a las 72 horas después de la administración final, las concentraciones de CEZ para todas las vacas fueron inferiores al límite medible.

(2) Transición de las concentraciones en sangre después de cada administración de los fármacos de ensayo:

La transición de las concentraciones de CEZ en sangre se muestra en la Fig. 8. La transición de C_{max} para las administraciones respectivas se muestran en la Fig. 9.

30 a) Perfusión 1:

La concentración máxima en sangre se alcanzó a las 0,5-2 horas después de cada administración de la perfusión 1; a las 24 horas después de cada administración, todas las vacas tenían concentraciones en sangre inferiores al límite medible. Las C_{max} para las respectivas administraciones fueron $0,04 \pm 0,03 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la primera vez, $0,06 \pm 0,04 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la segunda vez y $0,08 \pm 0,04 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la tercera vez.

35 b) Fármaco control (cefamezina QR):

La concentración máxima en sangre se alcanzó a las 0,5-8 horas después de cada administración del fármaco de contraste; a las 24 horas después de cada administración, todas las vacas tenían concentraciones en sangre inferiores al límite medible. Las C_{max} para las respectivas administraciones fueron $0,05 \pm 0,02 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la primera vez, $0,04 \pm 0,01 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la segunda vez y $0,03 \pm 0,01 \mu\text{g}$ (potencia)/mL la tercera vez.

40 De los ensayos anteriores y como se muestra en la Tabla 10, con respecto a la perfusión 1 la detección final en la leche se hizo a las 36 horas después de la administración final y con respecto al fármaco control, a las 60 horas después de la administración final. Por lo tanto, fue indicativo como los resultados del ensayo anterior que incluso en la perfusión 1 que tiene el ingrediente principal en la misma cantidad que los fármacos prevalentes actuales, existe la posibilidad de acortar la vacación de fármaco en 24 horas en comparación con los fármacos prevalentes actuales mediante el uso de una base con MCM.

45 Se confirmó que la reducción de la concentración de CEZ en la leche en repetidas administraciones observada solo en la prescripción con MCM fue puesta de manifiesto similarmente en el ensayo anterior. Con respecto a la concentración en sangre, la C_{max} para la perfusión 1 tiene tendencia a aumentar, administración por administración; se consideró que aumenta la absorbencia cuando se repiten las administraciones. Puesto que la concentración en sangre por sí misma es baja, difícilmente se considera que toda la reducción de la concentración en la leche se transfiere para aumentar la concentración en sangre; sin embargo, se puede prever que tal aumento de la absorbencia contribuye a reducir la concentración en la leche.

50 En adición a los Ejemplos 1-4 mencionados antes, los Ejemplos 5-9 se muestran en la Tabla 11 con diferentes ingredientes principales y diferentes cantidades añadidas de MCM. Se descubrió que la disolubilidad del ingrediente

- 5 principal en la perfusión para mastitis se aumenta significativamente por la adición de un monoglicérido de ácido graso de cadena media (MCM) incluso en una cantidad tan pequeña como el 0,5 % en peso como se muestra en el ejemplo 9. Por lo tanto, se descubrió que la adición de 0,5 % en peso o más de MCM a la perfusión para mastitis aumenta la disolubilidad del ingrediente principal, lo que aumenta la absorbencia, de forma que su ingrediente principal se puede utilizar de modo efectivo para reducir la cantidad consumida del ingrediente principal en comparación con la perfusión para mastitis convencional.

Tabla 11

	Ingrediente principal	MCM	Aditivo	Base oleosa	Propiedades físicas
Ejemplo 1 (perfusión 1)	150 mg (potencia) de cefazolina (CEZ)	75 mg (2,5 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 2 (perfusión 2)	75 mg (potencia) de cefazolina (CEZ)	75 mg (2,5 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 3 (perfusión 3)	50 mg (potencia) de cefazolina (CEZ)	75 mg (2,5 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 4 (perfusión 4)	150 mg (potencia) de cefazolina (CEZ)	75 mg (2,5 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 5	300 mg (potencia) de tiamulina base	1500 mg (50 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 6	250 mg (potencia) de tiamulina fumarato	30 mg (1,0 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 7	300.000 unidades de bencilpenicilina procaína y 300 mg (potencia) de kanamicina sulfato	75 mg (2,5 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 8	300.000 unidades de bencilpenicilina procaína y 300 mg (potencia) de dihidroestreptomina sódica	75 mg (2,5 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas
Ejemplo 9	200 mg (potencia) de cloxacilina sódica y 75 mg (potencia) de ampicilina	15 mg (0,5 % en peso)	25 mg de azul alimentario N° 1	Aceite de canola restante	adecuadas

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

- 10 La perfusión (3 g) de la invención se preparó mediante 300 mg (potencia) de tiamulina base, 1500 mg (50 % en peso) de MCM, 25 mg de azul alimentario N° 1 y el resto aceite de canola. La perfusión del Ejemplo 5 presentó propiedades físicas adecuadas como perfusión para mastitis.

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

- 15 La perfusión (3 g) de la invención se preparó mediante 250 mg de tiamulina fumarato, 30 mg (1,0 % en peso) de MCM, 25 mg de azul alimentario N° 1 y el resto aceite de canola. La perfusión del Ejemplo 6 presentó propiedades físicas adecuadas como perfusión para mastitis.

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

- 20 La perfusión (3 g) de la invención se preparó mediante 300.000 unidades de bencilpenicilina procaína y 300 mg (potencia) de kanamicina sulfato, 75 mg (2,5 % en peso) de MCM, 25 mg de azul alimentario N° 1 y el resto aceite de canola. La perfusión del Ejemplo 7 presentó propiedades físicas adecuadas como perfusión para mastitis.

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

5 La perfusión (3 g) de la invención se preparó mediante 300.000 unidades de bencilpenicilina procaina y 300 mg (potencia) de dihidroestreptomicina sódica, 75 mg (2,5 % en peso) de MCM, 25 mg de azul alimentario N° 1 y el resto aceite de canola. La perfusión del Ejemplo 8 presentó propiedades físicas adecuadas como perfusión para mastitis.

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

La perfusión (3 g) de la invención se preparó a partir de 200 mg (potencia) de cloxacilina sódica y 75 mg (potencia) de ampicilina, 15 mg (0,5 % en peso) de MCM, 25 mg de azul alimentario N° 1 y el resto aceite de canola. La perfusión del Ejemplo 9 presentó propiedades físicas adecuadas como perfusión para mastitis.

10 Se debe entender que la perfusión para mastitis según la invención no se limita a los ejemplos anteriores y que se pueden hacer diferentes cambios y modificaciones sin dejar el alcance de la invención.

Aplicabilidad industrial

15 La perfusión para mastitis según la invención puede mejorar la difusividad o dispersividad del ingrediente principal, aumentar la disolubilidad del ingrediente principal para aumentar la absorbencia del mismo, de manera que en comparación con las perfusiones para mastitis convencionales, tiene una efectividad inmediata, puede reducir el período residual y puede reducir la cantidad consumida de ingrediente principal.

REIVINDICACIONES

1. Una perfusión para el tratamiento de la mastitis que comprende el antibiótico cefem como ingrediente principal, un monoglicérido de ácido graso de cadena media y una base oleosa.
 2. La perfusión para el tratamiento de la mastitis según la reivindicación 1, en la que la cantidad del monoglicérido de ácido graso de cadena media es el 0,5 % en peso o más con respecto al total.
- 5

FIG.1

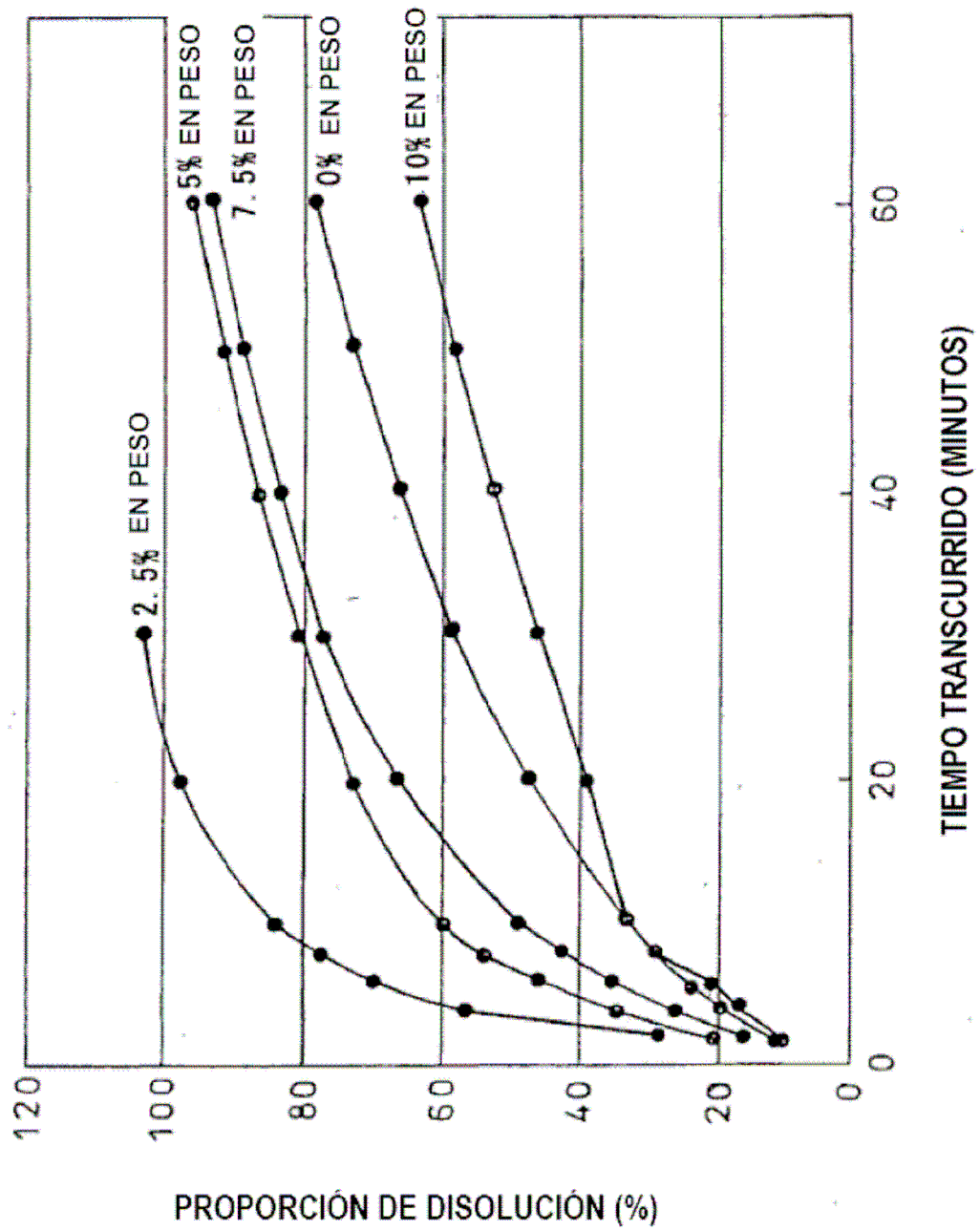


FIG.2

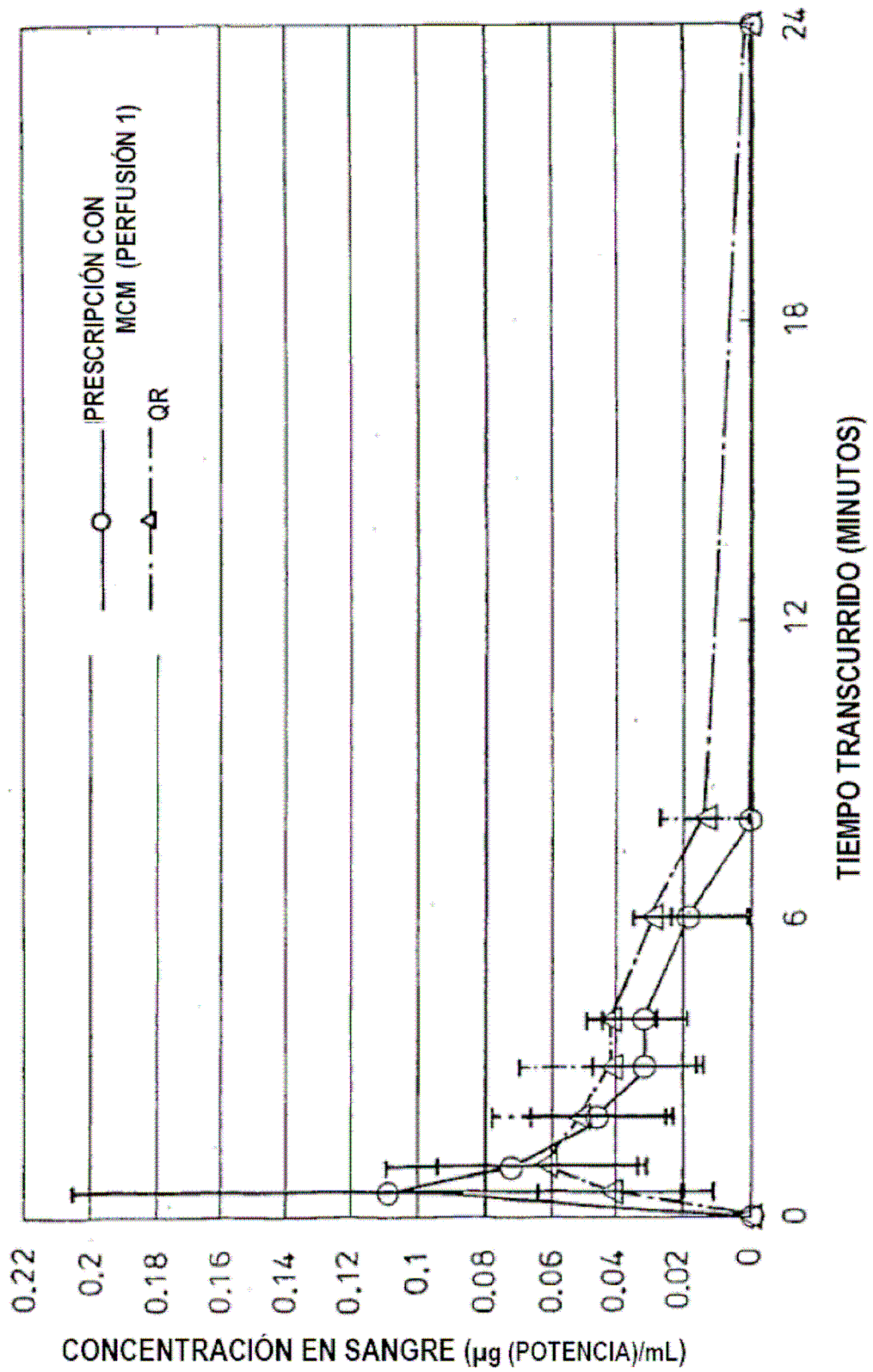


FIG.3

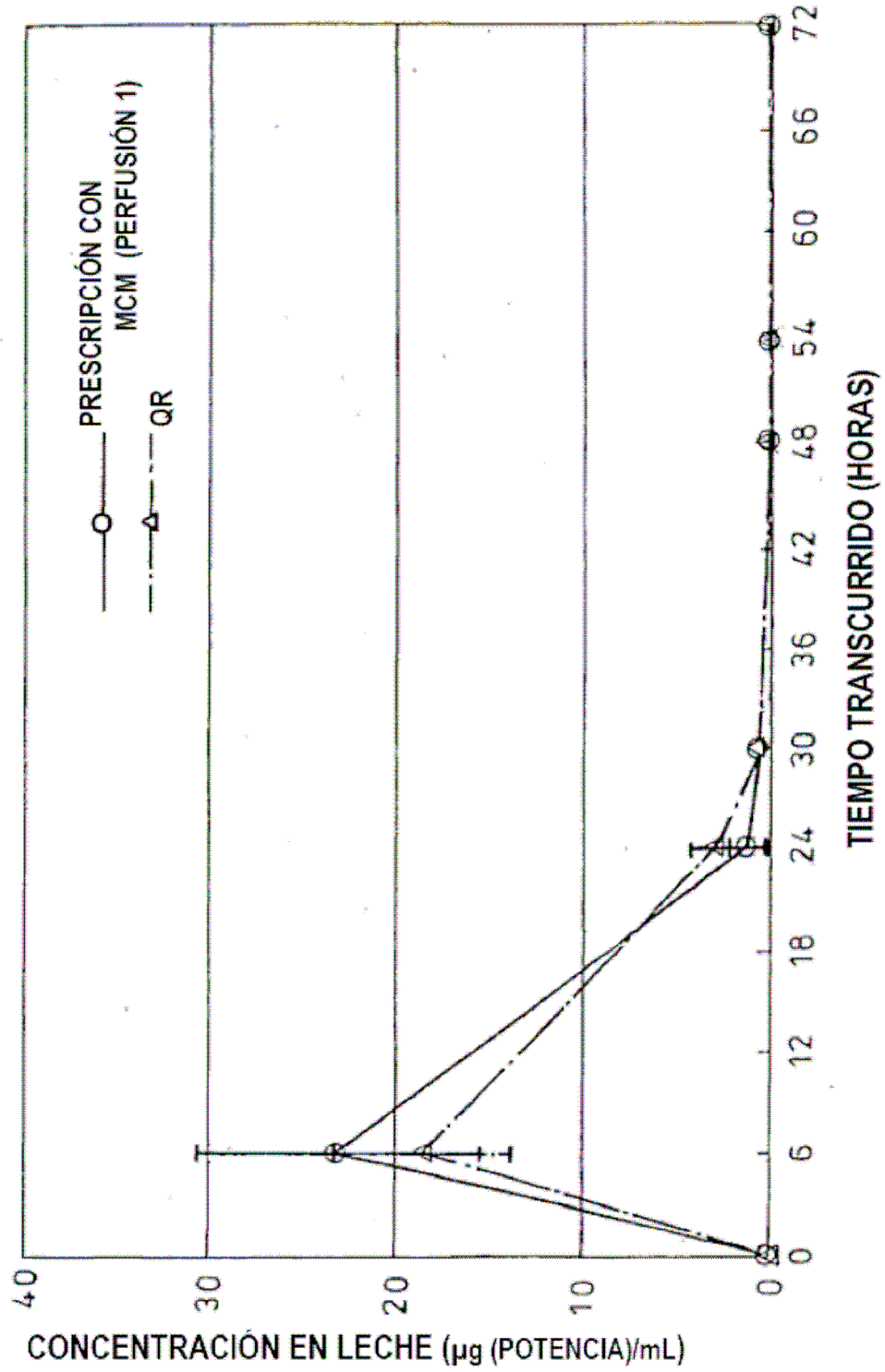
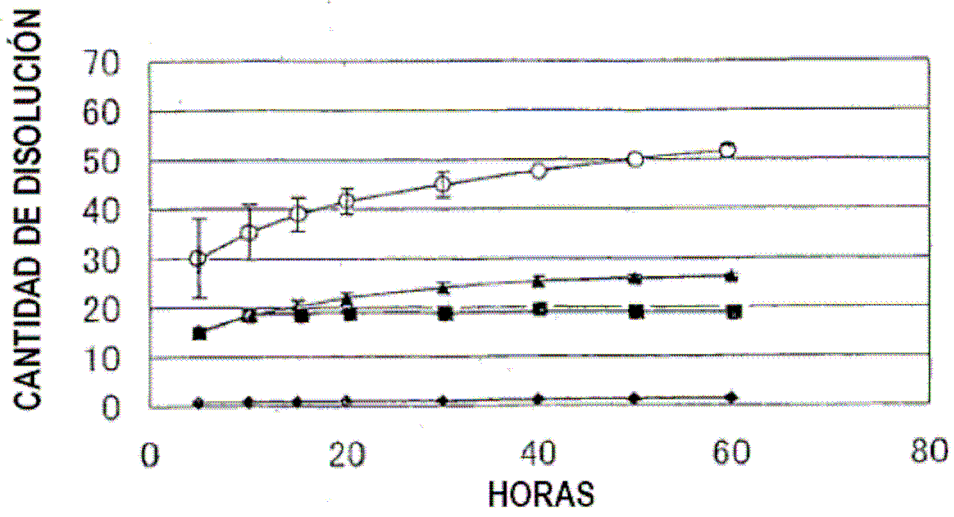
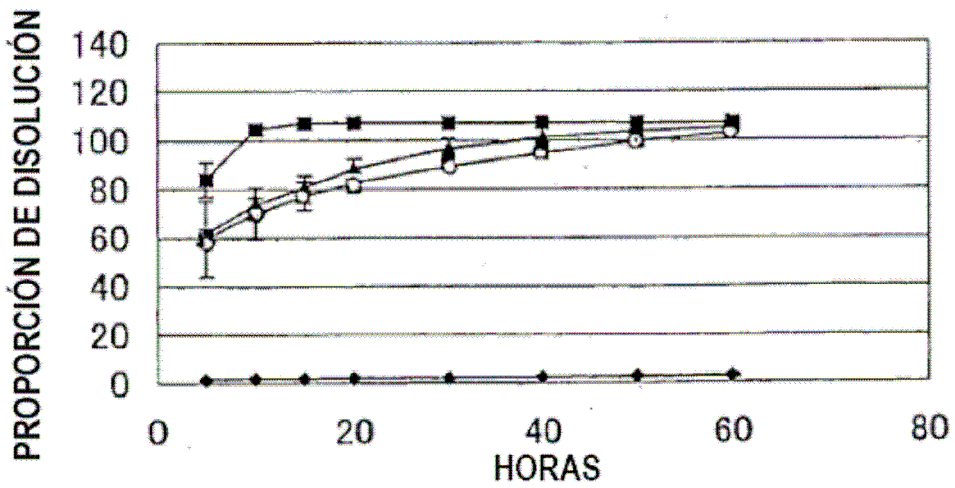


FIG.4



- QR
- 150 mg de CEZ (PERFUSIÓN 1)
- ▲— 75 mg de CEZ (PERFUSIÓN 2)
- 50 mg de CEZ (PERFUSIÓN 3)

FIG.5



- QR
- 150 mg de CEZ (PERFUSIÓN 1)
- ▲— 75 mg de CEZ (PERFUSIÓN 2)
- 50 mg de CEZ (PERFUSIÓN 3)

FIG. 6

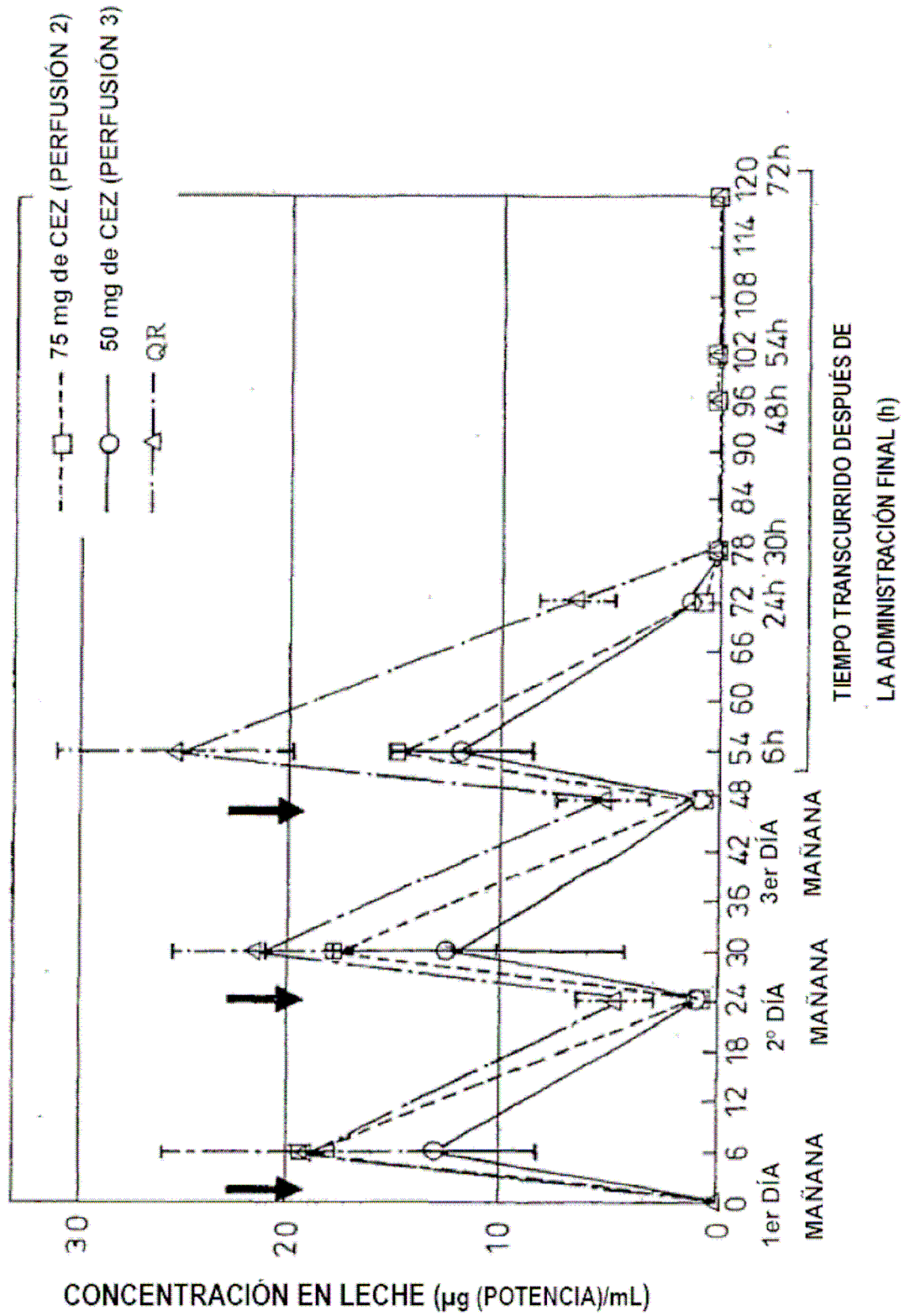


FIG. 7

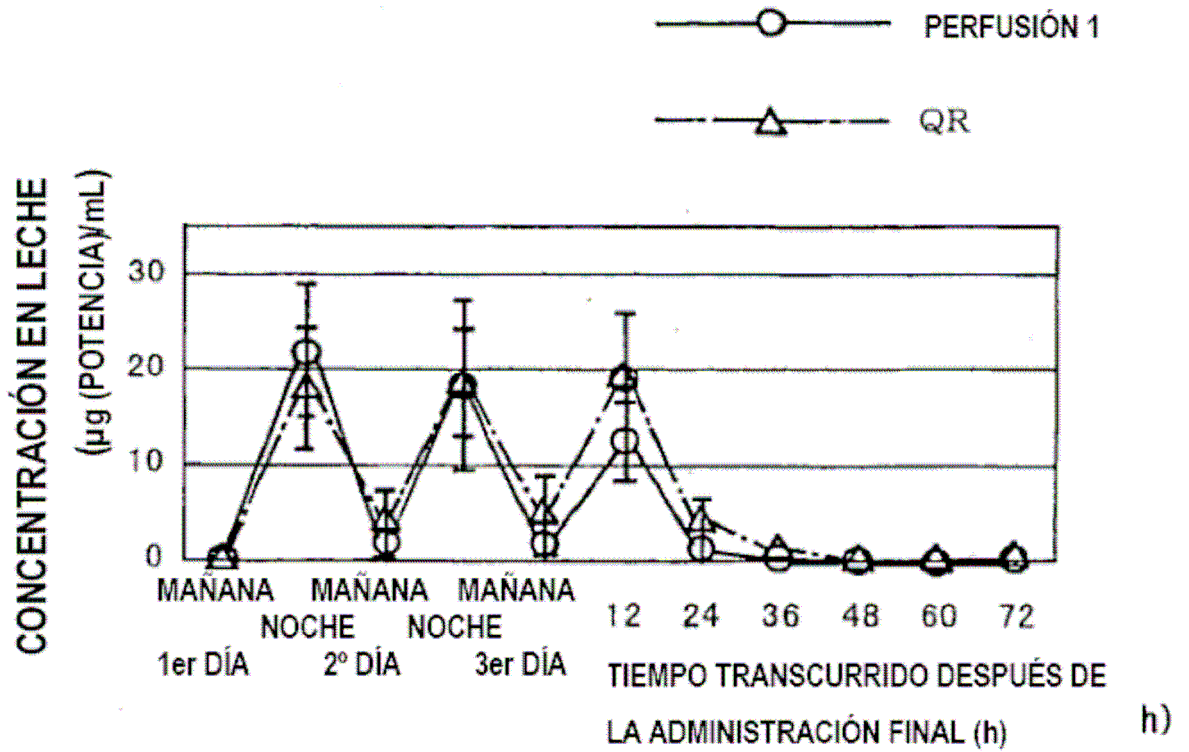


FIG. 8

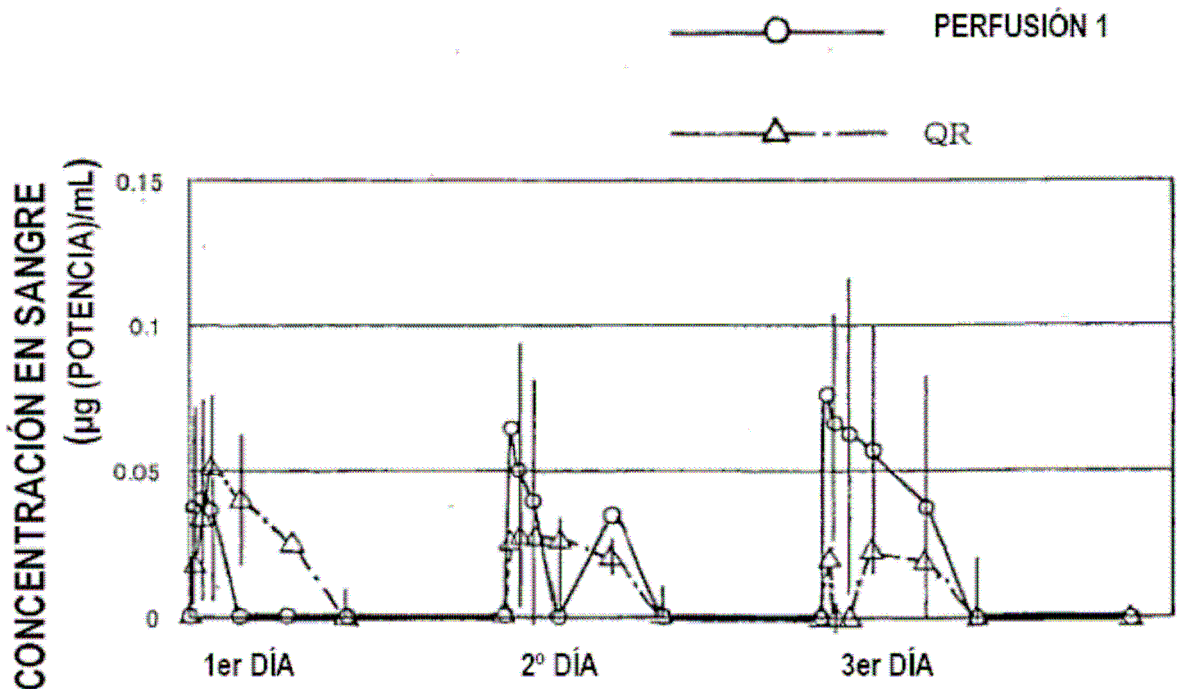


FIG.9

