

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 493**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A23K 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008 E 08872768 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2237769**

54 Título: **Composición líquida autoemulsionable de florfenicol destinada a ser incorporada al agua bebida por el ganado**

30 Prioridad:

26.12.2007 FR 0709106

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.03.2013

73 Titular/es:

**VIRBAC S.A. (100.0%)
1ERE AVENUE 2065M - LID
F-06516 CARROS, FR**

72 Inventor/es:

**DERRIEU, GUY y
RAYNIER, BERNARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 397 493 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).

DESCRIPCION

Composición líquida autoemulsionable de florfenicol destinada a ser incorporada al agua bebida por el ganado

- 5 La presente invención abarca una composición líquida autoemulsionable que incluye el principio activo Florfenicol, destinada a ser incorporada al agua que bebe el ganado y, en particular, el agua de los cerdos, las aves de corral, ovinos, caprinos y bovinos. Abarca en particular, una composición, líquida auto-emulsionable de Florfenicol de uso veterinario.
- 10 El ganado sufre todo tipo de enfermedades, y la mayoría de entre ellas son contagiosas. El riesgo es pues importante, cuando aparecen síntomas en un animal, de verlos propagarse rápidamente a todo el grupo con el que vive, y a los demás grupos cercanos. Asimismo, es a menudo necesario, en cuanto aparece una patología en un animal, tratar rápidamente, a la vez que éste, todos los animales albergados en el mismo recinto ganadero, administrándoles el mismo tratamiento curativo o preventivo.
- 15 La vía de administración más adecuada, para tratar un número elevado de animales, además de incorporar una medicación en un alimento seco o húmedo, es la incorporación de este tipo de medicación en el agua que beben. En efecto, los animales enfermos siguen bebiendo, para compensar la hipertemia y la deshidratación, aunque su apetito se reduzca. Además, con respecto al alimento seco o húmedo, el uso del agua de bebida permite implementarlo con flexibilidad y continuidad, modulando la dosis y asociando el tratamiento. El uso del agua de bebida asegura también una mayor homogeneidad del tratamiento y regularidad de dosificación. Por fin, el agua de la bebida también garantiza, con respecto al alimento seco o húmedo, una rapidez de intervención y de asimilación de los tratamientos.
- 20 La ganadería intensiva actual está, en mayoría, equipada de circuitos de circulación del agua de la bebida. Estos circuitos alimentan comederos adaptados a animales de tamaño relativamente importante, como los cerdos o los terneros, o también, pequeñas pipetas especialmente adaptadas a los animales pequeños, como las aves de corral. Para la administración del Florfenicol en el agua de la bebida, se determina, en una primera fase, la concentración de consigna o dosis de empleo del Florfenicol en el agua de la bebida, teniendo en cuenta la posología prescrita, las tablas de crecimiento, así como el consumo medio de agua de los animales por tratar. Posteriormente, una vez determinada la concentración de consigna, se debe añadir en el circuito de circulación, la cantidad de la composición líquida concentrada de principio activo que permite obtener esta concentración de consigna en los comederos o en las pipetas donde van a desalterarse los animales por tratar. En regla general, la administración del principio activo pasa por una etapa de preparación de una dilución intermedia acuosa, en un recipiente de dilución intermedio, de los tratamientos del circuito de circulación. Esta dilución intermedia presenta una concentración de activo inferior a la concentración en principio activo de la composición líquida concentrada, y superior a la concentración de consigna.
- 25 El uso de una composición líquida concentrada en principio activo, presenta numerosas ventajas. Se adapta perfectamente a las necesidades de estos animales. Sin embargo su preparación implica resolver numerosos problemas y, por consecuencia, es particularmente difícil.
- 30 En particular, el Florfenicol utilizado regularmente en el tratamiento del ganado, presenta una baja solubilidad, del orden de unos 1,32 g/l, en el agua a temperatura ambiente. Esto plantea pues un problema para la preparación de la composición líquida concentrada, pero también en el momento de la dilución intermedia. Asimismo, en la dilución intermedia, la concentración en Florfenicol es generalmente mucho superior al umbral de solubilidad. Esto provoca, en particular, una heterogeneidad en esta dilución intermedia, debido a una sedimentación del principio activo, que provoca una mala distribución del Florfenicol en los comederos y en las pipetas, pero también un atasco de los diferentes elementos del circuito de circulación, que puede producirse a nivel del tubo de alimentación de una bomba de dosificación, a nivel de los órganos de mando que permiten la activación automática del circuito de circulación del agua, y a nivel de las pipetas, cuando el tratamiento está destinado a animales pequeños, como las aves de corral.
- 35 Resulta pues particularmente importante que la composición líquida concentrada en Florfenicol sea perfectamente homogénea y estable, en todas las fases de la dilución, y que permita obtener una disolución final en el agua de la bebida que se encuentra a nivel de los comederos y de las pipetas donde van a desalterarse los animales por tratar. Para el Florfenicol, análogo estructural del Tianfenicol que es un antibiótico sintético de amplio espectro, principalmente bacteriostático, ya existen composiciones concentradas, como el producto NUFLOR® comercializado por la sociedad Schering-Plough. Estas composiciones, que contienen una concentración en Florfenicol de un 2,3% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v), presentan sin embargo algunos inconvenientes, mencionados en lo anterior.
- 40 Asimismo, las composiciones que han existido hasta la fecha, no proporcionan una solubilidad suficientemente efectiva de las partículas de principio activo, en los comederos y las pipetas de los animales, al diluirse la preparación en el agua de la bebida, con una cristalización más o menos consecuyente, según la dilución buscada. Además, composiciones así se deben conservar, obligatoriamente, a una temperatura inferior a 25°C, y presentan una conservación muy limitada, tras la dilución en el agua de la bebida.
- 45
- 50
- 55
- 60

5 Para resolver este problema, una de las soluciones aportadas, divulgada en la solicitud internacional WO 02/49609, consiste en obtener una suspensión acuosa de principio activo, cuyo tamaño medio de las partículas sea inferior a 20 micrones. Esto requiere obtener previamente un principio activo micronizado, antes de su incorporación en la suspensión. Esta solución, dada la naturaleza de los principios activos, que presentan una velocidad de disolución muy baja, no da total satisfacción en el proceso de dilución. En efecto, en el recipiente de dilución, así como en los comederos y las pipetas, aparece un fenómeno de sedimentación que crea un gradiente de concentración en el agua de la bebida. Además, el profesional sabe que resulta muy difícil obtener partículas de un tamaño inferior a 5 micrones, excepto mediante técnicas complejas y costosas. Este inconveniente hace que la aplicación de esta solución sea más compleja.

Una solución a este problema que se plantea consiste en la realización de una composición líquida autoemulsionable que incluya un principio activo y que se pueda someter a una dilución acuosa, con un índice del activo que pueda ser superior al límite de solubilidad del activo en el agua, a la vez que respete:

- 15 - La integridad del activo y la homogeneidad de la distribución del activo en la dilución correspondiente;
- La estabilidad física de la dilución correspondiente inhibiendo o limitando cualquier sedimentación;
- 20 - La capacidad para poder trasladar la dilución correspondiente al agua de la bebida del ganado, utilizando los procesos clásicamente disponibles; y asegurando una solubilidad rápida y total del principio activo, en el agua de la bebida.

La solicitud internacional PCT WO2004/014341 describe una composición farmacéutica para la administración oral, incluyendo una microemulsión que contiene Florfenicol, como principio activo, y en la que la microemulsión se obtiene añadiendo un aceite y un agente tensoactivo a una solución de Florfenicol, en un medio de dispersión hidrófilo o anfífilo. La solicitud internacional PCT WO02/053131 describe, por su parte, composiciones farmacéuticas que incluyen un principio activo muy lipófilo que permite incrementar la disponibilidad de los principios activos insolubles en los solventes indicados bajo la denominación MIDDSD® (Micellar Improved Drug Delivery Solution). Por fin, la solicitud internacional PCT WO99/56727 describe composiciones capaces de formar una emulsión o una microemulsión aceite en agua, tras dilución en una solución acuosa.

30 Por consecuencia, la presente invención se ha fijado como objetivo poder disponer de una composición que contenga al menos el principio activo Florfenicol, apto para el tratamiento de los animales en ganadería intensiva, en particular los cerdos, las aves de corral, los ovinos, caprinos y bovinos, presentándose bajo la forma de una composición líquida autoemulsionable estable, capaz de ser introducida en los circuitos de circulación del agua de la bebida de los animales, de los que disponen numerosas ganaderías

35 Esta composición líquida autoemulsionable, en la dilución intermedia, pasará a ser una emulsión homogénea y estable, durante al menos 24 horas, y permitirá obtener rápidamente, una solubilidad total del Florfenicol en el agua de la bebida, presente en los comederos y en las pipetas, donde van a desalterarse los animales por tratar. La solicitante se ha dado cuenta que, durante la dilución intermedia acuosa, la composición de la invención forma una emulsión. Por emulsión, se entiende, según la invención, un líquido formado por dispersión completa e uniforme de muy pequeñas partículas que le otorgan las propiedades del estado coloidal estable.

40 El estado coloidal estable corresponde a una sustancia formada por partículas muy pequeñas que se dispersan de manera homogénea en un material líquido, partículas resistentes a la floculación y a la agregación con el paso del tiempo.

Asimismo, la solución propuesta según la invención tiene como primer objetivo, una composición líquida autoemulsionable, destinada a ser incorporada al agua de la bebida del ganado, incluyendo al menos:

- 50 - Entre un 1 a un 12% del principio activo Florfenicol, en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v);
- Al menos un 50% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v) de PEG-8 caprílico/ caprílico glicéridos y
- 55 - Al menos un 5% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v) de un agente tensoactivo, según la reivindicación 1.

Tiene como segundo objetivo un proceso de incorporación de una composición así, en el agua de la bebida del ganado, caracterizado por que incluye las siguientes etapas:

- 60 - Dilución de dicha composición autoemulsionable en agua en un recipiente de dilución, de modo a formar una emulsión; e
- Incorporación de dicha emulsión, en la dosis deseada, en el agua de la bebida del ganado.

Por fin, tiene por tercer objetivo, el uso de una composición, tal y como definida en lo anterior:

- Como medicamento de uso veterinario;

- Para la preparación de una emulsión apta para ser diluida en el agua de la bebida, para tratar al ganado; o
- Para la preparación de un medicamento administrable por vía oral, apto para ser diluido en el agua de la bebida, para prevenir o tratar las enfermedades del ganado.

5 La composición autoemulsionable, según la invención, presenta pues la particularidad de formar, una vez incorporada en el agua de la red general de distribución durante la dilución intermedia, una emulsión que permite asegurar una buena estabilidad y una homogeneidad de la dilución intermedia, permitiendo obtener rápidamente una solubilidad total del principio activo, en el agua de la bebida, presente en los comederos y en las pipetas, donde van a desalterarse los animales por tratar.

10 La invención se entenderá mejor tras la lectura de la descripción no limitativa a continuación y de los dibujos anexos, en los que las figuras 1, 2 y 3 presentan distintas variantes de circuitos de circulación del agua de la bebida para el ganado.

15 La composición, según la invención está destinada a ser incorporada al agua de la bebida del ganado. Esta agua de la bebida procede, generalmente, de una red general de distribución de agua. Luego recorre un circuito de circulación. Dicho circuito sale a los comederos o pipetas. El ganado bebe en estos comederos o pipetas.

20 En la forma de realización presentada en la figura 1, el circuito de circulación está conectado a la red 2 de distribución de agua. Incluye, inmediata y previamente a esta red, un depósito gravitacional 1. Este depósito puede contener un gran volumen de agua, suficiente para satisfacer las necesidades de agua potable de los animales durante un periodo determinado, preferentemente un día. Está conectado mediante una tubería a un recipiente 3 de dilución de los tratamientos. Dicho recipiente 3 está dotado de una bomba de dosificación 4. El agua extraída de la red de distribución 2 pasa al depósito gravitacional 1. Para el tratamiento de los animales, se conduce esta agua contenida en el recipiente 1, hasta la bomba 4. Esta se acciona. Una cantidad calculada de la dilución del tratamiento contenido en el recipiente 3 se incorpora entonces al agua circulante, en el circuito. El agua del circuito, que incorpora la dilución con la dosis de empleo del activo, contenido en la composición según la invención, se trasvasa al final a los comederos 5 y/o pipetas 6, en las que beben los animales. En regla general, la circulación de agua en el circuito se activa automáticamente, mediante órganos de mando asociados, en particular a sondas de nivel, colocadas en los comederos 5 o pipetas 6, o también a detectores de presencia de un animal.

25 En la forma de realización presentada en la figura 2, el circuito de circulación también está conectado a la red 2 de distribución de agua. No dispone, sin embargo, de depósito gravitacional, sino únicamente de un recipiente 3 de dilución de los tratamientos, dotado de una bomba de dosificación 4 accionada, a solicitud, para el tratamiento de los animales;

35 Por fin, en la forma de realización presentada en la figura 3, el circuito de circulación del agua de la bebida para el ganado no dispone de bomba de dosificación.

40 El recipiente de dilución 3 está separado del circuito. La dilución de la composición, según la invención, se realiza en este recipiente separado, que se trasvasa directamente al depósito gravitacional, con la dosis de empleo del activo contenida en la composición.

45 La invención consiste pues, en particular, en haber seleccionado una mezcla de glicéridos poliglicolizados saturados en C8-C10 y que presenta un HLB (Balance hidrófilo-lipófilo) particular, inferior a 16 que, combinado con agentes tensoactivos específicos, forma una emulsión en presencia del agua proporcionada por la red general de distribución.

50 A modo de ejemplo, para el PEG-8 caprílico/cáprico glicéridos, podemos mencionar el producto comercializado por la sociedad Gattefosse bajo el nombre "LABRASOL™" (Caprilcaproil Macrogol glicéridos (Polioxil glicéridos)).

55 Según la invención, por agente tensoactivo (TA), se entiende un compuesto químico que posee dos grupos, el primero polar o iónico, que presenta una alta afinidad con el agua, el segundo que contiene una cadena alifática, más o menos larga y es hidrófobo. Ambos compuestos químicos están destinados a provocar la formación de micelas.

60 El agente tensoactivo (TA) se elige entre los esteres lipófilos del poliglicerol y los esteres del propilenglicol, incluyendo ácidos grasos en C8-C18. Se seleccionarán preferentemente los esteres oleicos del poliglicerol, del tipo comercializado por la sociedad Gattefosse bajo el nombre "PLUROL OLEIQUE" (oleato de poliglicerol). Los esteres láuricos del propilenglicol, como lo comercializa la sociedad Gattefosse, bajo la marca registrada "LAUROGYCOL™" (Propilenglicol monolaureato) y los esteres caprílicos del propilenglicol, como el comercializado por la sociedad Gattefosse bajo la marca registrada "CAPRYOL 90™" (éster de mono ácido de propilenglicol caprílico o mono caprilato de propilenglicol).

Según la invención, la relación entre la mezcla de glicéridos poliglicolizados saturados en C8-C10) y que presentan un HLB (balance hidrófilo-lipófilo) inferior a 16 y el tensoactivo está incluida entre 3 y 7, y preferentemente se aproxima a 5.

- 5 Según una forma de realización ventajosa de la invención, la composición incluye:
- Entre un 1 y un 12% de principio activo Florfenicol en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v), preferentemente entre un 1,5 y un 6% (peso/volumen) de Florfenicol y todavía más preferentemente entre 2 y 4% p/v de Florfenicol;
 - Al menos un 50% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v) de mezcla de glicéridos poliglicolizados saturados en C8-C10 y que presentan un HLB (balance hidrófilo-lipófilo) inferior a un 16; y
 - Al menos un 5% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v) de mezcla (p/v) de un agente tensoactivo, según la reivindicación 1.

10 Según una forma de realización preferente de la invención, el agente tensoactivo representa entre un 5 y un 40% del peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v).

15 El PEG-8 caprílico/cáprico glicéridos, mencionado en lo anterior, sirve para ajustar la composición líquida autoemulsionable, al volumen final requerido. El porcentaje peso/volumen de la mezcla de glicéridos depende de la naturaleza (de modo que de la densidad) de éste.

20 La composición según la invención, puede además contener uno varios tensoactivos no iónicos adicionales, miscibles en agua y fisiológicamente aceptables, elegidos entre:

- Los poliéteres de aceite de ricino hidrogenado y de óxido de etileno, ya sea con mayor precisión el PEG-40 aceite de ricino hidrogenado o el PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, productos conocidos respectivamente bajo los nombres comerciales de Cremophor RH40™ y Cremophor RH60™. Se seleccionará preferentemente el Cremophor RH60™;
- Los monoésteres de polioxietileno-sorbitán, también identificados bajo el nombre genérico de polisorbatos, monoésteres con ácidos grasos como el láurico, palmítico, esteárico, oleico. Se seleccionará en particular el PEG-20 sorbitán monolaureato, el PEG-20 sorbitán monopalmitato, el PEG-20 sorbitán monoestearato, el PEG-20 sorbitán monooleato, productos conocidos respectivamente bajo los nombres comerciales Tween 20™, Tween 40™, Tween 60™ y Tween 80™. Se seleccionará preferentemente el Tween 80™;
- Los ésteres de ácidos grasos y de oligoetilenglicoles, con en particular el PEG-20 estearato y el PEG-50 estearato, productos conocidos respectivamente bajo los nombres comerciales Simulsol M49™ y Simulsol M53™; y
- Los éteres de alcoholes grasos y de oligoetilenglicoles, con en particular el PEG-20 hexadecanol, el PEG-23 dodecanol, el PEG-20 octadecanol y el PEG-20 oleil alcohol, productos conocidos respectivamente bajo los nombres comerciales Simulsol 58™, Simulsol P4™, Simulsol 78™ y Simulsol 98™.

25 La composición según la invención también puede integrar solventes, como los éteres de glicol y, en particular, el éter etílico del dietilenglicol, los polietilenglicoles, los derivados pirrolidina-2-one N-substituidos (C1-C4) o no; preferentemente el éter etílico o el dietilenglicol ("Transcutol™"), la pirrolidina-2-one ("Soluphor P™") y la N-metilo -2-pirrolidina.

30 Por fin, la composición según la invención también puede integrar auxiliares de formulación, como los antioxidantes, los conservantes, los edulcorantes o demás apetentes regularmente utilizados y admitidos, para este tipo de composición.

35 Por supuesto, el profesional procurará elegir el o los eventuales componentes a añadir a estas composiciones y sus cantidades respectivas, de forma que las ventajosas propiedades vinculadas intrínsecamente con la presente invención no se vean alteradas, incluso substancialmente, por la agregación contemplada.

40 Por ejemplo, cuando pasamos a una concentración de Florfenicol de aproximadamente un 2,3% (peso/volumen), es preferible añadir un tensoactivo no iónico a la composición, como mencionado en lo anterior, y cuando se pretende obtener una concentración superior a un 4,5% (peso/volumen), ya sea entre un 6 y un 10% (peso/volumen) de Florfenicol por 100ml, es preferible añadir un solvente como mencionado en lo anterior.

45 Según una primera forma preferida de realización de la invención, la composición líquida autoemulsionable es una solución estable que incluye:

- Entre 4 y 5 g de Florfenicol por 100 ml;
- Entre 14 y 18 g de Lauroglycol™ por 100 ml; y
- Entre 82 y 90 g de Labrasol™ por 100 ml.

Según una segunda forma preferida de realización de la invención, la composición líquida autoemulsionable es una solución estable que incluye:

- 5
- Entre 4 y 5 g de Florfenicol por 100 ml;
 - Entre 14 y 18 g de Plurol oleico por 100 ml; y
 - Entre 82 y 90 g de Labrasol™ por 100 ml.

Según una tercera forma preferida de realización de la invención, la composición líquida autoemulsionable es una solución estable que incluye:

- 10
- Entre 2 y 3 g de Florfenicol por 100 ml;
 - Entre 11 y 13 g de Lauroglycol™ por 100 ml;
 - Entre 21 y 32 g de Polisorbato 80 por 100 ml; y
 - Entre 55 y 75 g de Labrasol™ por 100 ml.

15 Las composiciones, según la invención, se utilizan como medicamento de uso veterinario.

Asimismo, la invención también se aplica al uso de la composición según la invención, para la preparación de una emulsión apta para ser diluida en el agua de la bebida, para tratar al ganado. También abarca el uso de la composición, según la invención, para la preparación de un medicamento apto para ser diluido en el agua de la bebida, para tratar al ganado, en las indicaciones usuales del Florfenicol, a saber por ejemplo, el tratamiento preventivo y curativo de las infecciones del aparato respiratorio, debidas a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, en los bovinos, y los tratamientos de las infecciones respiratorias debidas al *Actinbacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida* en porcinos.

20

25 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, sobre todo con mayor precisión ejemplos concretos de composiciones según la invención.

Ejemplo 1

Composiciones según la invención

30 Composición 1:

Nombre	Cantidad
Florfenicol	2,3 g
Lauroglycol	12,6 g
Polisorbato 80	28,0 g
Labrasol	qsp 100 ml

35 Composición 2:

Nombre	Cantidad
Florfenicol	2,3 g
Plurol oleico	12,4 g
Polisorbato 80	30,0 g
Labrasol	qsp 100 ml

40 Composición 3:

Nombre	Cantidad
Florfenicol	4,5 g
Lauroglicol	17,0 g
Labrasol	qsp 100 ml

45

Composición 4:

Nombre	Cantidad
Florfenicol	4,5 g
Plurol oleico	17,2 g
Labrasol	qsp 100 ml

5 Composición 5:

Nombre	Cantidad
Florfenicol	6,0 g
Lauroglycol	12,4 g
Étilo diglicol	25,0 g
Labrasol	qsp 100 ml

10 Composición 6:

Nombre	Cantidad
Florfenicol	8,0 g
Lauroglycol	14,6 g
N-metil-2-pirrolidina	20,0 g
Labrasol	qsp 100 ml

15 Composición 7:

20

Nombre	Cantidad
Florfenicol	10,0 g
Lauroglycol	11,95 g
Pirrolidina 2-one	30,00 g
Labrasol	qsp 100 ml

Ejemplo 2

25 La composición 1 descrita en el ejemplo 1 ha sido probada detalladamente, para las diluciones de 1 a 10 g/l, con dosis de activo durante 24 horas.

30 Se observa una estabilidad del Florfenicol con el paso del tiempo, para las diluciones de 1 a 10 g/l, a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo superior a 24 horas. Además, no se observa gradiente de concentración a nivel de las diluciones intermedias en reposo, cuando presentan una limpidez.

35 Reencontramos un gradiente de concentración, cuando la opacidad observada en las diluciones entre 1,0 y 3,3 g/l va a la par de un eventual desfase, ya sea a la concentración teórica de 0,2 g/l. Dicho gradiente no es en seguida consecuente: el recubrimiento es de entre un 98,9% a un 102,4%, al cabo de 1 hora 30, y luego tiende hacia un equilibrio, con resultados que particularmente aproximados por 15 horas 30 y 24 horas: recubrimiento de un 94,4% y de un 94,6% arriba; de un 93,4% y de un 94,9% en medio; y de un 116,5%, para ambos tiempos abajo.

40 Asimismo, podemos pensar que una leve agitación, como por ejemplo el flujo generado por la bomba de aspiración, podría asegurar la homogeneidad del conjunto.

También se observa una homogeneidad de la dilución a 2 g/l a temperatura ambiente, tras 15 horas, cuando se asegura una leve agitación antes de la extracción, cualquiera que sea el tipo de extracción, con filtración o sin ella (0,22 o 1 micrón). Este resultado confirma que el activo aparece bajo una forma coloidal.

- 5 También hemos valorado las composiciones 5, 6 y 7 del ejemplo 1 en dilución acuosa en las concentraciones 2, 5 y 10 g/l. Estas composiciones muestran una estabilidad física durante 8 días y más, a 4°C. Para la dilución intermedia a 5 g/l, se observa un aspecto opaco más denso que a 2 g/l. En la dilución intermedia a 10 g/l, no se observan cambios, con respecto a la dilución intermedia a 5 g/l.

10 Ejemplo 3

Aquí, vamos a detallar las características particularmente atractivas de las composiciones autoemulsionables, según la invención que contienen un 2,3% (peso/volumen) de Florfenicol.

- 15 a. Estudio de una composición autoemulsionable, según la invención que contenga un 2,3% (peso/volumen) de Florfenicol durante 24 horas.

COMPOSICIÓN SEGÚN LA INVENCIÓN:

- 20 - Florfenicol 23 mg
- Excipientes qsp 1 ml

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:

Conservación:
24 meses

- 25 Posología y modo de empleo en las siguientes condiciones:

- Temperatura de aproximadamente 25°C
- Dureza del agua inferior a 275ppm

En el depósito de agua:

- 30 Para tratar los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración de Florfenicol debe estar incluida entre 0,10 y 0,17 g/l de bebida.

- 35 No nos enfrentamos a ningún obstáculo para las concentraciones contempladas. En efecto, la composición autoemulsionable parece soluble, con una leve opalescencia del medio. Además, las concentraciones están por debajo de la solubilidad del Florfenicol, a saber 1,32 g/l.

Bombas dosificadoras:

- 40 Se contemplan cuatro tipos de bombas dosificadoras: a 1%, 2%, 5% y 10%.

A. Bomba dosificadora a 1%:

- 45 Para tratar a los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 10 y 16,7 g/l de agua.

No observamos ningún problema, para las concentraciones deseadas. En efecto, la composición autoemulsionable es soluble. Además, algunas concentraciones superan la "miscibilidad" del Florfenicol, a saber 12 g/l.

- 50 B. Bomba de dosificación a 2%

Para tratar a los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 5 y 8,3 g/l de agua.

- 55 No observamos problemas para las concentraciones deseadas. La composición autoemulsionable parece ser soluble.

C. Bomba de dosificación a 5%

- 60 Para tratar a los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 2 y 3,3 g/l de agua.

Observamos que a una concentración de 2 g/l, el medio es opaco, pero sigue siendo homogéneo. Un desfase aparece pasadas 6 horas. Para las concentraciones superiores a 2 g/l, la composición autoemulsionable parece ser soluble.

5 D. Bomba de dosificación a 10%

Para tratar a los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 1 y 1,65 g/l de agua.

10 De forma sorprendente, no se observan problemas para las concentraciones deseadas. La composición autoemulsionable parece ser soluble, proporcionando un medio opaco homogéneo. Además, algunas concentraciones están por debajo de la solubilidad del Florfenicol, a saber 1,32 g/l. A una concentración de 1,65 g/l, el medio es opaco homogéneo y, posteriormente, aparece un desfase pasadas 6 horas.

15 Conclusión:

En el modo de empleo del producto "Nuflor 2,3%", comercializado por la sociedad Schering-Plough está indicado que las soluciones cuyas concentraciones en Florfenicol estén incluidas entre 1,2 g/l y 12 g/l de Florfenicol precipitan. Dados los elementos presentados en lo anterior, parece ser que al contrario, la composición autoemulsionable, según la invención, permite obtener una preparación homogénea, con estas concentraciones de Florfenicol.

20 Ensayos adicionales también han logrado poner de manifiesto que la composición, según la invención, podía ser utilizada en condiciones físicas críticas. Asimismo, se han llevado a cabo ensayos a una temperatura de 5°C y en presencia de una agua dura y son concluyentes.

25 b. Estudio de una composición autoemulsionable, según la invención que contiene 2,3% (peso/volumen) de Florfenicol durante 8 a 10 horas en condiciones físicas críticas.

COMPOSICIÓN SEGÚN LA INVENCIÓN:

30 - Florfenicol 23 mg
- Excipientes qsp 1 ml

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:

35 Conservación
24 meses

Posología y modo de empleo en las siguientes condiciones:

- Temperatura de aproximadamente 5°C
- Dureza del agua incluida entre 370 y 375 ppm

40 En el depósito de agua:

Para tratar cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol debe estar incluida entre 0,10 y 0,17 g/l de la bebida.

45 No encontramos ningún obstáculo para las concentraciones contempladas. En efecto, la composición autoemulsionable parece ser soluble con una leve opalescencia del medio.

Además, las concentraciones son inferiores a la solubilidad del Florfenicol, a saber 1,32 g/l.

50 Bombas dosificadoras:

Se contemplan cuatro tipos de bombas dosificadoras: a 1%, 2%, 5% y 10%.

55 A. Bomba dosificadora a 1%:

Para tratar los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 10 y 16,7 g/l de agua.

La composición autoemulsionable es soluble.

B. Bomba de dosificación a 2%

5 Para tratar los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 5 y 8,3 g/l de agua.

10 No observamos problemas para las concentraciones deseadas. La composición autoemulsionable parece ser soluble.

C. Bomba de dosificación a 5%

15 Para tratar los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 2 y 3,3 g/l de agua.

Observamos que en las concentraciones deseadas, la composición autoemulsionable es soluble, proporcionando un medio opaco homogéneo. Posteriormente aparece un desfase aparece pasadas 6 horas.

D. Bomba de dosificación a 10%

20 Para tratar los cerdos de 8 a 200 kg, la concentración en Florfenicol en el depósito de la bomba de dosificación debe estar incluida entre 1 y 1,65 g/l de agua.

25 Se observa que a las concentraciones deseadas, la composición autoemulsionable es soluble, proporcionando un medio es opaco homogéneo.

Conclusión:

30 Estos ensayos adicionales han logrado poner de manifiesto que la composición, según la invención, podía ser utilizada en condiciones físicas críticas, es decir en particular a una temperatura de 5°C y en presencia de un agua de una dureza incluida entre 370 y 375 ppm.

35 Además, al utilizar bombas, para las concentraciones incluidas entre 1,32 g/l y 12 g/l, parece ventajoso mantener una suave agitación, para permitir que la emulsión se mantenga perfectamente homogénea.

REIVINDICACIONES

- 5 1- Composición líquida autoemulsionable destinada a ser incorporada al agua de la bebida del ganado que incluye al menos:
- Entre 1 y 12 % del principio activo Florfenicol en peso, con respecto al volumen total de la composición;
 - Al menos un 50% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v) de PEG-8 caprílico/cáprico glicéridos; y
 - Al menos un 5% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v) de un agente tensoactivo elegido entre los esteres lipófilos del poliglicerol y los esteres del propilenglicol que incluyen ácidos grasos en C8-C18.
- 10 2- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente tensoactivo, elegido entre los esteres lipófilos del poliglicerol y los esteres del propilenglicol que incluyen ácidos grasos en C8-C18, es un éster oleico del poliglicerol, un éster láurico del propilenglicol o un éster caprílico del propilenglicol.
- 15 3- Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente tensoactivo, elegido entre los esteres lipófilos del poliglicerol y los esteres del propilenglicol que incluyen ácidos grasos en C8-C18, representa entre un 5 y un 40% en peso, con respecto al volumen total de la composición (p/v)/
- 20 4- Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque incluye además un agente tensoactivo no iónico, elegido entre los poliéteres de aceite de ricino hidrogenado y de óxido de etileno, los monoésteres de polioxietilen-sorbitán, los esteres de ácido graso y de oligoetilenglicoles, los éteres de alcoholes grasos y de oligoetilenglicoles.
- 25 5- Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque incluye además un solvente, elegido entre los éteres de glicol, los polietilenglicoles, los derivados pirrolidina-2-one N-Substituidos (C1-C4) o no, la pirrolidina-2-one y la N-metil-2-pirrolidina.
- 30 6- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como medicamento de uso veterinario.
- 35 7- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por incluir:
- Entre 4 y 5 g de Florfenicol por 100 ml;
 - Entre 14 a 18 g de un éster láurico del propilenglicol o de un éster oleico del poliglicerol por 100 ml; y
 - Entre 82 y 90 g de PEG-8 caprílico/cáprico glicéridos por 100 ml.
- 40 8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizada por incluir:
- Entre 2 y 3 g de Florfenicol por 100 ml;
 - Entre 11 y 13 g de un éster láurico del propilenglicol por 100 ml;
 - Entre 21 y 32 g de PEG-20 sorbitán monooleato por 100 ml; y
 - Entre 55 y 75 g de PEG-8 caprílico/cáprico glicéridos por 100 ml.
- 45 9- Proceso de incorporación de una composición, según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el agua de la bebida del ganado, caracterizada porque incluye las siguientes etapas de:
- Dilución de dicha composición autoemulsionable en el agua de un recipiente de dilución (3) de manera a formar una emulsión; e
 - Incorporación de dicha emulsión, a la dosis deseada, en el agua de la bebida del ganado.
- 50 10- Uso de una composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de una emulsión apta para ser diluida en el agua de la bebida, para tratar al ganado.
- 55 11- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento administrable por vía oral, apto para ser diluido en el agua de la bebida, para prevenir o tratar las enfermedades del ganado.





