

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 537**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2004 E 04753639 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1626739**

54 Título: **Composiciones que comprenden florfenicol o un compuesto relacionado estructuralmente para tratar infección en ganado bovino y porcino**

30 Prioridad:

29.05.2003 US 474294 P

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

09.09.2014

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL BV (100.0%)
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**FREEHAUF, KEITH A.;
WEINGARTEN, ALLAN J.;
SIMMONS, ROBERT D. y
VARMA, KANWAL JIT**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 492 537 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

Composiciones que comprenden florfenicol o un compuesto relacionado estructuralmente para tratar infección en ganado bovino y porcino

5 La invención se refiere a composiciones para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales. Más particularmente, la invención se refiere a una composición que contiene un antibiótico para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales tales como vacas, ovejas y cerdos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La infección generalizada de vacas u otros animales en un comedero, la agrupación de terneros u otro ganado de diferentes orígenes provoca que los terneros y otros animales se expongan a patógenos para los que no se ha desarrollado inmunidad. Los estreses del transporte y cambio en la alimentación reducen las defensas inmunitarias de los terneros y otros animales. Adicionalmente, el mal tiempo de otoño, cuando los terneros u otro ganado se mueven habitualmente de los pastos a los comederos, aumenta más el riesgo de enfermedad. Juntas, estas circunstancias dan como resultado una alta incidencia de enfermedad respiratoria en las vacas u otros animales cuando llegan por primera vez al comedero y poco después. Se ha vuelto común administrar fármacos antimicrobianos a los terneros y otros animales de comedero en el momento de la llegada a un comedero, para reducir la incidencia y la gravedad de la enfermedad respiratoria en vacas de engorde y otro ganado.

20 Sin el uso de agentes antimicrobianos, la enfermedad respiratoria bovina (ERB), frecuentemente denominada el "complejo de enfermedades respiratorias bovinas" debido a la etiología multifactorial, ha sido una de las causas principales de la pérdida económica para las industrias de productos lácteos y cárnicos a lo largo del mundo. La excesiva mortalidad, las ganancias de peso reducidas y el coste del tratamiento y la prevención han colocado una pesada carga sobre la industria.

25 El coste de las pérdidas por muerte debido a enfermedades respiratorias varía a lo largo del mundo. Se estima que las pérdidas por muerte en los Estados Unidos alcanzan mil millones de dólares anualmente. Las pérdidas en diversos países europeos oscilan de 75 a 120 millones de dólares. Las vacas con ERB clínica o subclínica no ganan peso o no producen leche tan bien como los animales sanos. Las vacas para carne con ERB ganan menos peso, tienen una eficiencia de transformación de los alimentos reducida y con frecuencia producen una canal de menor calidad en el matadero. Perino L. J. y Apley M., *Bovine Respiratory Disease*, en CURRENT VETERINARY THERAPY 4 (FOOD ANIMAL PRACTICE), 4ª edición, 446-455 (Howard J. L., Smith R. A., eds., 1999). Se ha establecido una correlación directa entre lesiones pulmonares observadas en el matadero y ganancias de peso reducidas en vacas con infecciones subclínicas. Whittem T. E. et al., *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 209:814-818 (1996).

30 Además de las pérdidas de producción asociadas a mortalidad y morbilidad, se asocian costes significativos al tratamiento de la ERB debido a los costes de diversos agentes terapéuticos y la labor requerida para administrar estos agentes, junto con la labor adicional de aislar y observar a estos animales.

35 Se piensa que la patogenia de la ERB se debe a la interacción de estreses ambientales y fisiológicos junto con agentes infecciosos, tales como *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus somnus* que se consideran parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores bovinas. Cuando los factores de estrés ambiental y fisiológico reducen la resistencia natural e inhiben los mecanismos de defensa pulmonares, estos organismos anteriores proliferan y colonizan las vías respiratorias inferiores. Además, se sabe que diversos virus bovinos, tales como el virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina (IBRV), el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus sincitial respiratorio bovino (BRSV) y el virus de la parainfluenza 3 (PI-3) tienen efectos inmunosupresores en el pulmón.

40 De forma similar, la enfermedad respiratoria porcina (ERP) también tiene una etiología multifactorial. Las infecciones bacterianas causadas por *P. multocida*, *H. parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* y *Mycoplasma* sp. pueden dar como resultado enfermedad respiratoria en ganado porcino, dando como resultado pérdidas económicas significativas. Los estreses tales como amontonamiento, mezcla y movimiento de cerdos e infecciones víricas transitorias pueden contribuir a la intensificación de la enfermedad.

45 Cualquiera de los patógenos enumerados como posiblemente implicados en ERB o ERP puede estimular un proceso inflamatorio excesivo en los pulmones produciendo diversas toxinas que estimulan la liberación de diversas citocinas, que regulan al alza el proceso inflamatorio, dando como resultado muerte o morbilidad. *M. haemolytica*, considerado el más virulento de estos diversos organismos, también produce una leucotoxina que inhibe la fagocitosis por leucocitos, potenciando de esta manera además su capacidad para colonizar las vías respiratorias inferiores. Este proceso frecuentemente da como resultado una bronconeumonía bacteriana.

50 La lesión de los tejidos del hospedador, causada por los patógenos invasores, tiene lugar al destruir los neutrófilos, macrófagos alveolares pulmonares y linfocitos citolíticos naturales a las células infectadas. Cuando las membranas

celulares se dañan, se libera ácido araquidónico. El ácido araquidónico es el sustrato para la formación de diversas prostaglandinas y otros eicosanoides. La liberación de estas sustancias activas biológicas es crítica para conducir la respuesta inflamatoria que da lugar a lesiones pulmonares. Mosier D. A., Vet. Clin. North Am. Food Animal Prac., 13:483-493 (1997).

- 5 En general, la terapia para la ERB debería dirigirse a lograr las siguientes metas:
- 10 1. Controlar la infección - En animales en los que el proceso infeccioso se ha detenido de forma temprana, la necesidad de repetir el tratamiento se reduce significativamente (véase Apley M. D. & Fajt V. R., Vet. Clin. North Am. Food Anim. Prac., 14:291-313 (1998)). La selección del compuesto antimicrobiano apropiado debería basarse en la sensibilidad antimicrobiana del organismo implicado, los niveles de agente antimicrobiano en las vías respiratorias, la facilidad de administración, el potencial de lesión tisular en el punto de inyección y un régimen de dosificación que minimice el dolor y estrés asociado al tratamiento.
 - 15 2. Minimizar la lesión pulmonar - Conforme aumenta el nivel de inflamación y la consiguiente lesión pulmonar, la probabilidad de repetir terapia aumenta y el índice de ganancia de peso disminuye. Lekeux P., Bovine Practitioner, 29:71-75 (1995); Scott P. R., J. Dairy Sci., 76(2):414-420 (1993).
 - 20 3. Reducir la pirexia (fiebre) - Controlar la infección y reducir la inflamación reducirán la pirexia, aumentando de esta manera el potencial para la recuperación. El sentimiento de bienestar que acompaña a la reducción de la pirexia también puede mejorar la ingestión de nutrientes suprimiendo la inapetencia asociada a la enfermedad y la pirexia.

25 Durante años, la terapia antimicrobiana ha sido el pilar de la terapia de ERB. Hay muchos agentes antimicrobianos eficaces actualmente disponibles para el tratamiento de ERB. NUFLOOR®, una formulación inyectable del antibiótico de amplio espectro florfenicol, ha surgido como uno de los antibióticos líderes de forma global. NUFLOOR® puede administrarse por vía subcutánea así como por vía intramuscular. Está indicado para el tratamiento y control de ERB asociada a *M. haemolytica*, *P. multocida* y *H. somnus* así como para la prevención de enfermedad respiratoria en vacas con alto riesgo de desarrollo de ERB asociada a estas bacterias. NUFLOOR® también está indicado para el

30 tratamiento de flemón interdigital bovino (podredumbre del pie, necrobacilosis interdigital aguda, pododermatitis infecciosa) asociado a *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*.

35 El documento US-A-5 082 863 trata de composiciones que contienen florfenicol y un sistema disolvente que consiste en una pirrolidona, polietilenglicol y un agente reductor de viscosidad para uso veterinario.

Existe una necesidad de composiciones convenientemente administradas y estables que puedan controlar y prevenir las infecciones asociadas a la enfermedad respiratoria bovina y otras enfermedades infecciosas.

40 **Breve descripción de las figuras**

- La Figura 1 es la concentración en plasma de florfenicol frente a tiempo en seis vacas tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg por kg de peso corporal.
- 45 La Figura 2 es la concentración en plasma de florfenicol frente a tiempo en seis vacas tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg por kg de peso corporal.

Sumario de la Invención

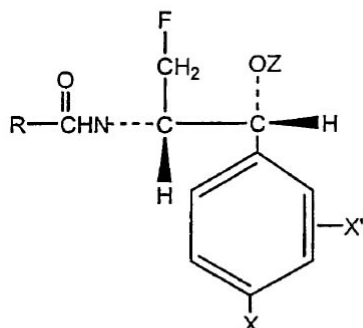
50 La presente invención cumple esta necesidad de un producto antibacteriano convenientemente administrado y estable proporcionando composiciones mejoradas para el tratamiento de la enfermedad respiratoria, infección bacteriana y otras infecciones de vacas y otros animales.

La presente invención también está dirigida a una composición para el tratamiento de infección microbiana en un animal que comprende

55

a) sólo un principio activo, constituido por el antibiótico de la Fórmula I:

FÓRMULA I



5 en la que R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo o etilo, o un derivado halogenado de metilo o etilo, dihalodeuteriométilo, 1-halo-1-deuterioetilo, 1,2-dihalo-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo;

10 cada uno de X y X' es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SO₂R₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo y fenilo mono-, di- o trisustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁ u OR₁, en el que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilbutilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

15 y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido aminohidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo; y b) el vehículo triacetina y

20 c) 2-pirrolidona.

También se describe un método para tratar la enfermedad respiratoria bovina en un animal que comprende la etapa de administración por vía subcutánea a un animal que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición definida anteriormente en la que la concentración en plasma de florfenicol a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg/kg de peso corporal, es de aproximadamente 5000 a aproximadamente 7000 ng/ml, y en la que el tiempo medio para la concentración máxima es de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas.

30 También se describe en un ejemplo comparativo un método para tratar la enfermedad respiratoria bovina en un animal que comprende la etapa de administrar por vía subcutánea a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición definida anteriormente, en la que la concentración en plasma de florfenicol en el tiempo tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg/kg de peso corporal, es de aproximadamente 3400 a aproximadamente 5000 ng/ml, y en la que el tiempo medio para la concentración máxima es de aproximadamente 1 a aproximadamente 9 horas.

35 Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona nuevas composiciones para el tratamiento de enfermedades infecciosas, tales como enfermedad respiratoria bovina en ganado. Estas composiciones son formulaciones que comprenden determinados fármacos antibacterianos, tales como florfenicol, tianfenicol, cloranfenicol, junto con vehículos y sistemas de vehículo únicos y nuevos.

Los siguientes términos se definirán según se conocen por un experto en la materia.

45 "Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquínil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)- o cicloalquínil-C(O)-, en el que los diversos grupos son como se describe posteriormente. El enlace al resto precursor es a través del grupo carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo.

50 "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado, que comprende de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de 1 a

aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. La expresión "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

"Ariolo" significa un sistema de anillos monocíclico o policíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo ariolo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno del éter.

"Azido" se refiere al un grupo $-N_3$.

"Halo" y "halo" significan grupos flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y se prefieren más flúor y cloro.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y se prefieren más flúor y cloro.

"Haloalquilo" y "haloalquilo" significan un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo están reemplazados por un grupo halo definido anteriormente.

"Sustituyente de sistema de anillos" significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes de sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

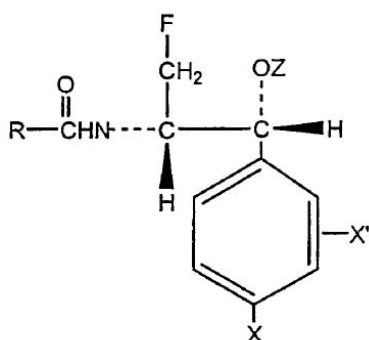
El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Una "cantidad eficaz" es la dosis requerida para aliviar un síntoma particular de una infección, infestación o enfermedad o para proteger a un animal frente a infecciones, infestaciones o enfermedades y el término "bovino" se refiere a animales del género *Bos*, tales como vacas. El término "bóvido" se refiere a animales de la familia Bovidae, que incluye rumiantes ungulados de cuernos huecos, tales como vacas, ovejas, cabras, búfalos, bueyes, etc. Como se usa en el presente documento, el término "porcino" se refiere a animales de la familia Suidae, que incluye cerdos, verracos, jabalíes, etc.

Se ha demostrado que los análogos que contienen flúor de antibióticos cloranfenicol y trianfénicol tienen actividad antibiótica, tanto frente a organismos sensibles a como resistentes a cloranfenicol y trianfénicol. Véase Schafer, T.W. et al., "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties", en CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11TH ICC AND THE 19TH ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. Los ejemplos de tales compuestos, y métodos para su fabricación, se describen y reivindican en la Patente de Estados Unidos N° 4.235.892. La profesión médica es cada vez más consciente de la transferencia de la resistencia bacteriana a humanos cuando los antibióticos útiles en el tratamiento de humanos se administran al ganado. Debido a que el grupo de antibióticos cloranfenicol ahora se usa de manera infrecuente para tratar seres humanos, sus derivados son particularmente apropiados para uso veterinario. Son de interés particular los derivados 3-fluoro, 3-desoxi.

Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un antibiótico de la Fórmula I como el único principio activo:

FÓRMULA I



5 en la que R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo o un derivado halogenado de metilo o etilo, dihalodeuteriometilo, 1-halo-1-deuterioetilo, 1,2-dihalo-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo;

10 cada uno de X y X' es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SO₂R₂, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo y fenilo mono-, di- o trisustituido con halógeno, NO₂, R₁, OR₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂ u OCOR₁, en el que cada uno de R₁ y R₂ es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

15 y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico (preferentemente un ácido hidrocarbonodicarboxílico) que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido amino-hidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo.

20 Se incluyen entre los grupos halogenados contemplados para el resto R en la Fórmula I, los grupos mono-, di- y tri-fluoro, los mono-, di- y tri-cloro, los mono- y di-bromo- y los yodo-metilo, así como los grupos mono- y di-fluoro, los mono- y di-cloro, los mono- y di-bromo- y los yodo-etilo en los que los sustituyentes halógenos están preferentemente en el carbono alfa para la función carbonilo. Se incluyen también los grupos dihaloalquilo mezclados, en los que ambos halógenos están preferentemente enlazados al carbono alfa de los grupos carbonilo, por ejemplo, grupos tales como fluorocloro-, fluorobromo- y clorobromo-metilo y -etilo, así como grupos trihalógeno-

25 metilo, tales como diclorofluoro- y difluoroclorometilo. También se incluyen entre los compuestos de la Fórmula I los derivados de éster, por ejemplo, 1-hidrocarbonocarboxilatos de la Fórmula I, en la que Z es un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono que pueden ser saturados, insaturados, de cadena lineal o de cadena ramificada, alifáticos, cíclicos, cíclico-alifáticos, aromáticos, arilo-alifáticos o alquilo-aromáticos, y pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, carboxilo, NO₂, NHR₁, NR₁R₂, SR₁, SO₂R₁ o halógeno, en el que R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente.

30 También se contemplan en el presente documento solvatos de los compuestos de la presente invención.

35 "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En determinadas posiciones, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca la solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato, en el que la molécula de disolvente es H₂O.

40 Otros derivados éster antibacterialmente activos de la Fórmula I son aquellos en los que Z es un grupo acilo de un aminoácido que contiene hasta 12 átomos de carbono que pueden ser saturados, insaturados, de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos, que pueden contener grupos aromáticos y que pueden estar sustituidos con grupos hidroxilo.

45 Los derivados éster preferidos incluyen aquellos derivados de hidrocarbonocarboxilatos dibásicos, por ejemplo, los ésteres de 1-succinato y 1-palmitato, que proporcionan sales catiónicas solubles en agua farmacéuticamente

aceptables, por ejemplo, las sales de sodio o potasio, así como sales con amina, por ejemplo, trimetilamina. También se prefieren derivados éster de aminoácidos que proporcionan sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables solubles en agua con ácidos minerales u orgánicos, por ejemplo, las sales de adición de ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico o ácido succínico.

Por tanto, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales en las que el hidrógeno ácido en los ésteres dibásicos de hidrocarbonocarboxilato de la presente invención está reemplazados por con un catión (por ejemplo, D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propilhemisuccinato sódico) así como sales en las que el hidrógeno ácido forma una sal de adición de ácidos con una amina (por ejemplo, D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propilhemisuccinato de sal de N-trimetilamina. También se incluyen las sales de adición de ácidos formadas entre ácidos minerales u orgánicos y la amina en los ésteres de aminoácidos de los compuestos de la fórmula I (por ejemplo, clorhidrato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propilglicinato).

Entre las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los ésteres dibásicos de hidrocarbonocarboxilato incluidos en la Fórmula I están las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, aluminio) y sales con una amina, tales como trialkilaminas, procaína, dibencilamida, N-bencil-beta-fenetilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-alkil(inferior)piperidinas (por ejemplo, N-etilpiperidina) y N-metilglucamina.

R es preferentemente un derivado halogenado de metilo o etilo, Z es un hidrógeno, X es fenilo, COR₁ o SO₂R₁, R₁ es metilo y X' es hidrógeno. R más preferentemente es CHCl₂ o CHF₂.

Un compuesto antibiótico preferido es florfenicol (D-(treo)-1-p-metilsulfonilfenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol). Otro compuesto antibiótico preferido es D-(treo)-1-p-metilsulfonilfenil-2-difluoroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Los procesos para la fabricación de estos compuestos antibióticos preferidos e intermedios útiles en tales procesos se describen en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.311.857; 4.582.918; 4.973.750; 4.876.352; 5.227.494; 4.743.700; 5.567.844; 5.105.009; 5.382.673; 5.352.832; y 5.663.361. Otro antibiótico preferido es tianfenicol. La concentración de florfenicol u otro antibiótico es normalmente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % p/v, con el nivel preferido entre aproximadamente el 30 % y aproximadamente el 40 % p/v, e incluso siendo más preferido al menos aproximadamente el 30 % p/v o el 40 % p/v.

El vehículo para su uso en la presente invención es triacetina. La triacetina también se conoce como 1,2,3 triacetato de propanotriol, triacetato de glicerilo y éster 1,2,3-propanotril acético. La triacetina esta disponible de, por ejemplo, Eastman Chemical. Cuando la triacetina es el vehículo, puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 90 %, preferentemente al menos aproximadamente el 30 %. De forma alternativa, uno podría usar trietilcitrate. Se cree que de aproximadamente del 0 % a aproximadamente el 5 % del florfenicol se disuelve en triacetina. La triacetina se usa junto con 2-pirrolidona como un co-vehículo o disolvente. La 2-pirrolidona puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 30 % p/v.

La porción restante de las formulaciones de la presente invención puede ser un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un disolvente, vehículo o vehiculo. El vehículo farmacéuticamente aceptable comprende de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 80 % de la formulación, preferentemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, más preferentemente aproximadamente el 30 %.

En consecuencia, tales vehículos (o una combinación de tales vehículos) se prefieren para su uso en formulaciones de la presente invención que contienen florfenicol o antibióticos similares. Preferentemente, tal disolvente está presente hasta aproximadamente el 75 % en peso de la formulación. Más preferentemente, tal disolvente está presente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 % de la formulación.

Otros disolventes farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención. Los disolventes alternativos adecuados incluyen, por ejemplo, gliceril formal, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol, polietilenglicol (PEG), dietilisorbida, agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanediol, glicerina, alcohol bencílico, dimetilisorbida, éteres de glicol y similares.

La adición de uno o más de tales disolventes o vehículos adicionales pueden ser deseable para reducir la viscosidad de la formulación para proporcionar un producto con jeringabilidad estable. Los ejemplos de disolventes particularmente útiles para ajustar la viscosidad de las formulaciones de la presente invención incluyen agua, etanol, isopropanol, propilenglicol, dimetilisorbida, lactato de etilo y combinaciones de los mismos.

Pueden añadirse otros ingredientes inertes opcionales a la presente composición, según se desee. Tales ingredientes incluyen conservantes, agentes quelantes, antioxidantes y estabilizantes. Los conservantes ejemplares incluyen p-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno) y p-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno). Los agentes quelantes ejemplares incluyen edetato sódico. Los antioxidantes ejemplares incluyen hidroxianisol butilado y monotioglicerol sódico. Los estabilizantes preferidos para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, ácido cítrico a una concentración de aproximadamente el 5 % o menos y monotioglicerol a una concentración de aproximadamente el 0,1 % al 2 % p/v. Otros estabilizantes adecuados incluyen, por ejemplo, citrato de trietilo, USP, NF, ácido acético, ácido acético glacial, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico,

ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico y ácido tartárico. Se apreciará que las formulaciones tendrán preferentemente un pH ácido. También se apreciará que las formulaciones de la presente invención son autoconservantes.

5 Para preparar la composición de la presente invención, el o los vehículos o una porción del o los vehículos se añaden al recipiente de preparación de compuestos, seguido de los excipientes restantes y el principio activo. La mezcla se mezcla hasta que todos los sólidos se disuelven o entran en suspensión. Se pueden añadir uno o más disolventes adicionales para llevar a la composición al volumen final si se necesita. También pueden incluirse aditivos en el recipiente, tales como aquellos listados anteriormente, y mezclarse en la formulación (el orden de adición no es crítico).

15 Las composiciones de acuerdo con la presente invención se administrarán generalmente a las vacas de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del agente o agentes antibacterianos por kilogramo de peso corporal. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se administrarán a bovinos de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg del agente o agentes antibacterianos por kilogramo de peso corporal. Más preferentemente, la dosis será de aproximadamente 40 mg/kg del agente antibacteriano administrado una vez por vía subcutánea. También se prefiere la administración de dos dosis de 20 mg/kg administradas a las 0 y 48 horas tras la administración inicial. Las composiciones de acuerdo con la presente invención se administrarán generalmente a porcinos a una dosis de 15 mg a aproximadamente 100 mg del agente antibacteriano por kilogramo de peso corporal. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se administrarán a porcinos de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg del agente antibacteriano por kilogramo de peso corporal.

20 Las composiciones pueden administrarse una vez al día o dividirse en dosis múltiples. A menudo una sola dosis será suficiente para tratar la infección. En algunas circunstancias, se requerirá una dosis, seguido de una segunda dosis 48 horas después para tratar al animal. La dosis precisa dependerá de la etapa y la gravedad de la infección, la susceptibilidad del organismo infectante a la composición y las características individuales de las especies animales que se estén tratando, como se apreciará por un experto en la materia.

25 Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para vacas y otros bóvidos, porcinos y otros grandes mamíferos. Además del tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina, las composiciones de la presente invención también son adecuadas para el tratamiento de enfermedades infecciosas, tales como enfermedad respiratoria porcina, podredumbre del pie, mastitis aguda, ojo rosado (queratoconjuntivitis infecciosa), neumonía aguda, metritis y enteritis. El régimen de dosificación para el tratamiento de tales enfermedades sería como se ha descrito anteriormente.

30 La mastitis es una enfermedad compleja que tiene lugar en hembras en lactación, y es de particular importancia económica en vacas y cabras lecheras. Pueden estar implicados varios agentes patógenos, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y estreptococos. La forma aguda de la mastitis tiene un inicio súbito, la ubre está aumentada, está caliente y sensible al tacto; normalmente el animal afectado tendrá fiebre. Si no se trata rápidamente, la ubre puede quedar permanentemente dañada y la producción de leche disminuirá o se perderá.

35 El ojo rosado es una enfermedad infecciosa aguda de vacas, ovejas y otros animales que se caracteriza por inflamación de los tejidos del ojo, acompañado por descarga nasal, lagrimeo y descarga ocular copiosa. Los animales afectados pueden mostrar malestar extremo, dando lugar a una caída en la producción de leche en las vacas lecheras; en casos extremos tiene lugar una ceguera permanente. La enfermedad, que está causada por *Moraxella bovis* en ganado vacuno, está ampliamente distribuida, especialmente entre ganado vacuno de pastos y de engorde, y es de gran importancia económica para la industria vacuna.

40 La podredumbre del pie (flemón interdigital) es una infección aguda del espacio interdigital que tiene lugar en todo el mundo, tanto en vacas de carne como lecheras. *Fusobacterium necrophorum* es la principal causa de la podredumbre del pie, aunque otros organismos, incluyendo *Bacteroides melaninogenicus*, pueden estar involucrados. Los síntomas principales incluyen dolor, cojera severa, fiebre, anorexia y producción reducida de leche.

45 Actualmente, la podredumbre del pie se trata con terapia antibiótica; la terapia recomendada puede implicar un tratamiento de hasta cinco días. El uso de las formulaciones de la presente invención para el tratamiento de la podredumbre del pie sería una mejora con respecto a los tratamientos ahora conocidos porque proporcionaría la eficiencia probada del florfenicol, con menos administraciones. Las composiciones de la presente invención también son útiles para la prevención de estas enfermedades en animales con alto riesgo de desarrollar esas enfermedades. Por ejemplo, las composiciones reivindicadas en la presente invención pueden administrarse a vacas con alto riesgo de desarrollar enfermedad respiratoria bovina en las mismas dosis recomendadas para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina.

50 Las formulaciones de la presente invención tienen muchas ventajas significativas. Preferentemente, las formulaciones de la presente invención tienen una viscosidad de menos de aproximadamente 125 cps.

La presente invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Ingrediente	Concentración	Porcentaje en peso de formulación
florfenicol	300 mg/ml	30 % p/v
2-Pirrolidona	300 mg/ml	30 % p/v
Triacetina	QS v/v	QS hasta 1 ml

5 Los ingredientes pueden mezclarse en etapas individuales o múltiples. El florfenicol se mezcló con 2-pirrolidona y después se añadió triacetina a la mezcla.

Ejemplo 2 (Ejemplo comparativo)

10

Ingrediente	Concentración	Porcentaje en peso de formulación
florfenicol	400 mg/ml	40 % p/v
Dimetilacetamida	300 mg/ml	30 % p/v
Triacetina	QS v/v	QS hasta 1 ml

Los ingredientes pueden mezclarse en etapas individuales o múltiples. El florfenicol se mezcló con dimetilacetamida y después se añadió triacetina a la mezcla.

Ejemplo 3

15 Se usaron veinticuatro cabezas de ganado vacuno en el estudio como se describe a continuación y se les administraron las formulaciones de la presente invención. Se extrajeron muestras de sangre seriadas a tiempo 0 antes de la dosificación, después a 0,5, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60 y 72 horas tras la inyección. Los animales
20 recibieron uno de los siguientes regímenes de tratamiento.

Tabla 1

Descripción de la formulación	Dosis¹	Número
300 mg/ml en 2-pirol y triacetina	40 mg/kg SQ una vez en el lado del cuello	6
400 mg/ml en DMA y triacetina	40 mg/kg SQ una vez en el lado del cuello	6
¹ no más de 10 ml por punto de inyección		

25 El punto de inyección se evaluó a diario para la longitud, anchura y profundidad de la lesión y los resultados se guardaron en el Formulario de Evaluación de la Lesión.

30 El estudio se llevó a cabo en bovinos de aproximadamente 6 meses de edad o más que pesaban aproximadamente 125 kg o más. La selección se basó en su apariencia de estado de salud, la tratabilidad y el peso corporal. Los animales que mostraban signos clínicos anormales antes del inicio del estudio no se incluyeron en el estudio. Los animales que habían recibido medicación o habían participado en otro estudio los 14 días previos se excluyeron de este estudio.

35 Los datos de referencia se recogieron antes de iniciar el estudio. Las observaciones diarias de los signos clínicos empezaron el primer día de aclimatación y continuaron hasta que se terminó el estudio. Todos los animales se pesaron y examinaron físicamente, y la evaluación sanitaria se llevó a cabo por un veterinario el Día 7 (si la aclimatación era necesaria) y el Día 1 si las vacas ya estaban aclimatadas.

40 Los Niveles en Plasma de florfenicol se tomaron como sigue: se recogieron aproximadamente 10 ml de sangre de cada ternero por venopunción yugular en un tubo Vacutainer® que contenía EDTA sódico y se procesó para el plasma.

45 El Análisis Farmacocinético se llevó a cabo como sigue: las concentraciones en plasma de florfenicol se presentaron en las unidades apropiadas (es decir, µg/ml o ng/ml). Se representó gráficamente la concentración de florfenicol en plasma frente a datos de tiempo para cada animal individual, y como concentraciones medias para la población de la muestra total.

En la Figura 1 se desvela la concentración en plasma de florfenicol frente al tiempo en seis vacas tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) fue 6366 ng/ml, preferentemente en un intervalo de 5076-6995 ng/ml. El tiempo medio para la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fue 5,5 horas, preferentemente en un intervalo de 3-6 horas.

5 En la Figura 2 se desvela como un ejemplo comparativo la concentración en plasma de florfenicol frente al tiempo en seis vacas tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) fue 4248 ng/ml, preferentemente en un intervalo de 3457-4996 ng/ml. El tiempo medio para la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fue 3,67 horas, preferentemente en un intervalo de 1-9 horas.

10 Estos datos muestran que las formulaciones de la presente invención tienen varios beneficios sustanciales. Disminuye la inflamación del tejido en el punto de inyección. También hay una disminución en el volumen de inyección que se administra. También hubo poca variación entre los sujetos en los niveles en sangre logrados.

15 Aunque se han descrito en el presente documento ciertas realizaciones ahora preferidas de la invención, será aparente para los expertos en la materia a los que pertenece la invención que pueden efectuarse variaciones y modificaciones de las realizaciones descritas sin apartarse del alcance de la invención. En consecuencia, se entiende que la invención se limita solo a la extensión requerida por las reivindicaciones adjuntas y las reglas aplicables de la ley.

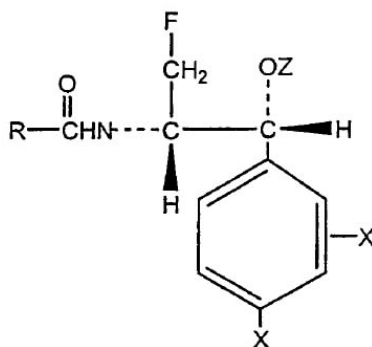
20

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el tratamiento de infección microbiana en un animal **que comprende:**

5 a) **sólo un principio activo, constituido por el antibiótico** de la Fórmula I:

FÓRMULA I



10 en la que R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo o un derivado halogenado de metilo o etilo, dihalodeuteriometilo, 1-halo-1-deuterioetilo, 1,2-dihalo-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo;

15 X y X' son un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SO₂R₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo y fenilo mono-, di- o trisustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁ u OR₁, en el que R₁ y R₂ son un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilbutilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

20 y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido aminohidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo; y

b) el vehículo triacetina.

c) la 2-pirrolidona

- 25
2. La composición de la reivindicación 1, en la que R es un derivado halogenado de metilo o etilo.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que R es CHCl₂ o CHF₂.
- 30 4. La composición de la reivindicación 3, en la que Z es hidrógeno, X es SO₂R₁ o fenilo y X' es hidrógeno.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que R₁ es metilo.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto es florfenicol.
- 35 7. La composición de la reivindicación 6, en la que el florfenicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % p/v.
- 40 8. La composición de la reivindicación 7, en la que el florfenicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 % p/v.
9. La composición de la reivindicación 1, en la que la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 60 % p/v.
- 45 10. La composición de la reivindicación 9, en la que la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % p/v.
11. La composición de la reivindicación 1, en la que la 2-pirrolidona está presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % p/v.

50

12. La composición de la reivindicación 1 que además comprende un estabilizante.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que el estabilizante es ácido cítrico.
- 5 14. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 125 cps.
- 10 15. Composición de la reivindicación 1 para su uso para tratar **por administración subcutánea** una enfermedad respiratoria bovina en un animal.
- 15 16. Composición de la reivindicación 1 para su uso para tratar una infección microbiana seleccionada del grupo que consiste en enfermedad respiratoria porcina, podredumbre del pie, mastitis aguda, ojo rosado, metritis y enteritis en un animal.
- 20 17. Composición de la reivindicación 6 para su uso para tratar una enfermedad respiratoria bovina en un animal, en donde la concentración en plasma de florfenicol a lo largo del tiempo tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg/kg de peso corporal es de aproximadamente 5000 a aproximadamente 7000 ng/ml, y en donde el tiempo medio para la concentración máxima es de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas.
- 25 18. Composición de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el florfenicol se administra en una única dosis.
19. Composición de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el florfenicol se administra en dos dosis de 20 mg/kg en un periodo de tiempo de 48 horas.

Figura 1

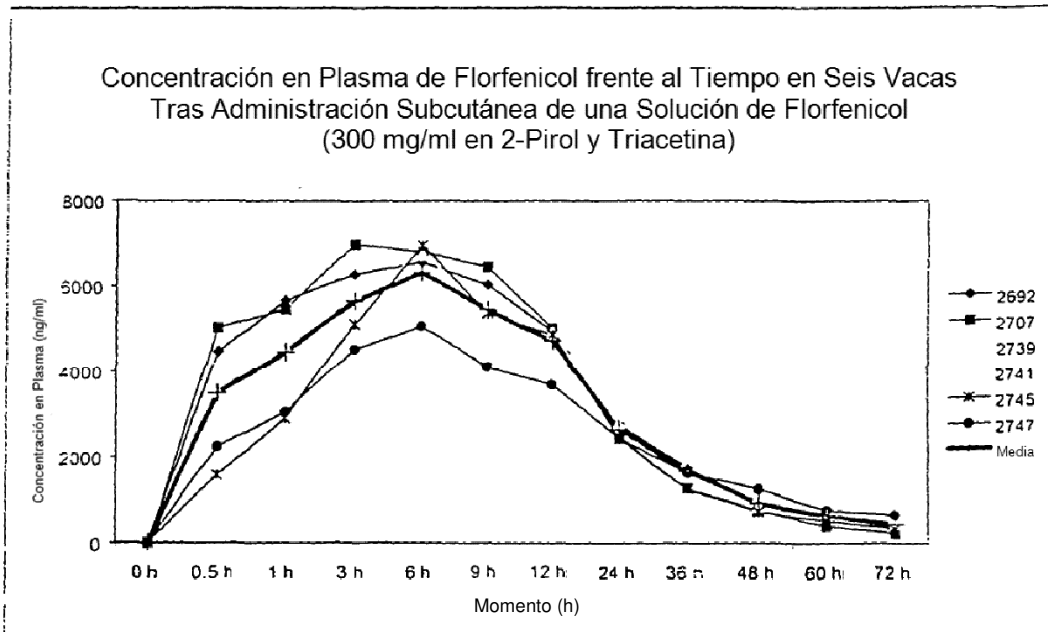


Figura 1 Concentración en plasma de florfenicol frente al tiempo en seis vacas tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) fue 6366 ng/ml (intervalo de 5076-6995 ng/ml). El tiempo medio para la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fue 5,5 horas (intervalo de 3-6 horas).

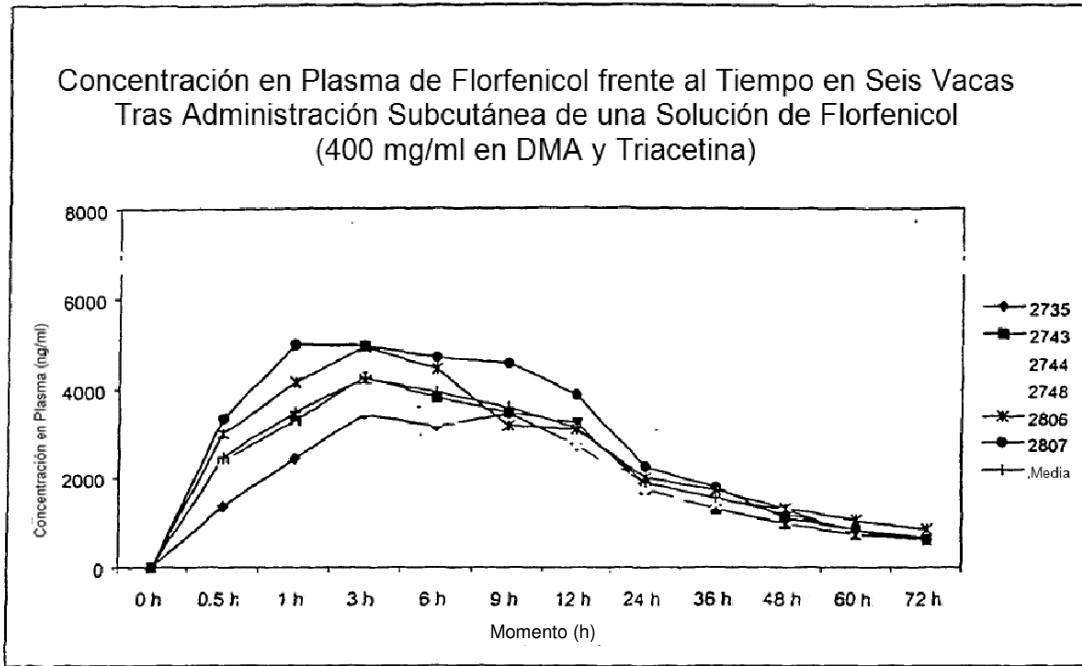


Figura 2 Concentración en plasma de florfenicol frente al tiempo en seis vacas tras la administración subcutánea de una solución de florfenicol a una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) fue 4248 ng/ml (intervalo de 3457-4996 ng/ml). El tiempo medio para la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fue 3,67 horas (intervalo de 1-9 horas).