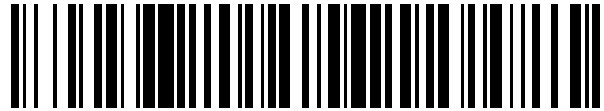


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 206**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2007** **E 11151745 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 2340809**

54 Título: **Medicamentos que contienen fluoroquinolonas**

30 Prioridad:

08.03.2006 DE 102006010643

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**DR. HEEP, IRIS;
DR. FRAATZ, KRISTINE;
DR. HAMANN, HANS-JÜRGEN y
DR. EDINGLOH, MARKUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 206 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

Medicamentos que contienen fluoroquinolonas

La invención se refiere al uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, así como a medicamentos estables aceptables, particularmente adecuados para aplicación parenteral, que contienen una fluoroquinolona y un compuesto de amonio cuaternario en forma disuelta.

Existe una extensa investigación en el campo de la solubilización de fluoroquinolonas antibióticas eficaces. Así, se describen en el documento DE-OS-3.831.514 soluciones con quinolonas mediante el uso de iones metálicos, particularmente iones de calcio. Se describe también una solubilidad mejorada de quinolonas en el documento JP 02-264724, así como en M. Nakano, M. Yamamoto, T. Arita en Chem. Pharm. Bull., "Interactions of Aluminium, Magnesium and Calcium ions with Nalidixic acid", 26(5), 1505-1510 (1978) mediante el uso de iones metálicos, particularmente de iones de magnesio. En el documento EP-A 507.851, se describen complejos de quinolonas con iones metálicos así como ácidos; en estos complejos, debe mejorarse la solubilidad de las quinolonas. La solubilidad mejorada de una fluoroquinolona está motivada por la adición de iones metálicos así como codisolventes en el documento US 5811130. La aceptabilidad de estos complejos se representa en terneros. Se describen también complejos de quinolonas con iones metálicos y especialmente con iones de magnesio en el documento WO 99/29322, mediante los que debe alcanzarse una mejor solubilidad de las quinolonas. Los complejos aquí descritos se describen como bien aceptables y estables al almacenamiento, habiéndose analizado la aceptabilidad en terneros y ratas.

Las soluciones con fines farmacéuticos deben estar exentas de precipitaciones. En soluciones que se destinan a la administración parenteral, esto es especialmente importante y tampoco son aceptables las precipitaciones a pequeña escala, designadas como formación de partículas. Esto es válido para la entera duración de conservación de un producto usado farmacéuticamente. Existen por tanto muchas publicaciones sobre el tema de evitar la formación de partículas por la respectiva precipitación de medicamentos a partir de soluciones. Por ejemplo, se describe en el documento WO 98/18492 la evitación de la formación de partículas en soluciones con cefalosporinas mediante el uso de fosfolípidos.

El documento WO 99/02130 da a conocer una composición oftálmica acuosa estable que contiene de 0,1 a 0,3 % en peso de ofloxacin, de forma particular levofloxacin, o el clorhidrato correspondiente, de 0 a 1,0 % en peso de cloruro de benzalconio así como agua.

El documento WO 0064429 da a conocer Floxal® de la siguiente composición: 1 ml que contiene 3 mg de ofloxacin; otros componentes: 0,0025 % en peso de cloruro de benzalconio y agua. Además este documento da a conocer Siloxan® de composición: 1 ml que contiene 3,5 mg de clorhidrato de ciprofloxacina (3,5 mg = 3 mg de ciprofloxacina); 0,006 % en peso de cloruro de benzalconio y agua.

En el documento EP-A 287.926 se describe especialmente para la síntesis de fluoroquinolonas un procedimiento de purificación detallado, con el que no resulta la formación de partículas en la preparación de soluciones (de inyección).

Igualmente, se describe en el documento WO 01/10408 que debe usarse para la preparación de soluciones de inyección un ingrediente de fluoroquinolona con una proporción especialmente baja de impurezas de iones metálicos para garantizar que las soluciones permanecen exentas de partículas.

Representa igualmente un recurso frecuentemente elegido para el problema de la formación de partículas, por ejemplo, la liofilización de soluciones.

Es conocido en general que las sustancias tensioactivas no son bien aceptables en toma parenteral. Esto se atribuye, entre otras cosas, a la afinidad de las sustancias tensioactivas por componentes de las paredes celulares. Las sustancias tensioactivas con una afinidad especialmente pronunciada por paredes celulares se utilizan, entre otros, también como agentes desinfectantes o conservantes. Esto es válido también para conservantes del grupo de compuestos de amonio cuaternario como, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

Es igualmente conocido en general que el grupo de compuestos de amonio cuaternario es irritante de piel y mucosa. Así, K.H. Wallhäuser describe (en "Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung", Thieme Verlag, 1995, 5ª edición, pág. 586-598) el efecto irritante de la piel del cloruro de benzalconio sobre piel de conejo sano; también se describe la formación de dermatitis en ratones (J. Amer. Vet. Med. Ass. 1972, 161(6), 652-655. "Dermatitis and death in mice accidentally exposed to quaternary ammonium disinfectants"). En J. Gen. Microbiol., 1967, 48(3), 391-400 ("Effects of organic cations on the gram-negative cell wall and their bactericidal activity with EDTA and surface active agents"), se expone el mecanismo del efecto de los compuestos de amonio cuaternario, en el que se describe explícitamente la interacción con las membranas celulares y la elevación resultante de ello de la permeabilidad para otras sustancias.

Se describe ciertamente en principio en la bibliografía la mejora de la solubilidad de fluoroquinolonas mediante la

adición de iones metálicos como, por ejemplo, iones de magnesio o iones de calcio. No obstante, las soluciones de fluoroquinolonas muestran en algunos casos en el almacenamiento las conocidas precipitaciones en forma de formaciones de partículas. Esto sucede también usando las sustancias habituales generales para evitar precipitaciones o cristalizaciones. Así, no se elimina la formación de partículas en soluciones de pradofloxacin, por ejemplo, mediante el uso de los codisolventes descritos en el documento US 5.811.130 ni tampoco mediante formulaciones que contienen ácido como se describen en el documento EP-A 507.851.

Además, las formulaciones de fluoroquinolonas no son igualmente bien compatibles en las distintas especies animales de modo que, a partir de una compatibilidad que se haya reseñado en terneros, no puede suponerse una compatibilidad, por ejemplo, en cerdos o perros ni gatos. Esto es válido también para el caso inverso; las soluciones de inyección que son compatibles en perros no son necesariamente compatibles en gatos o terneros.

Al contrario que para el campo de los animales útiles (por ejemplo vacas), además de los resultados locales objetivos, es crítica la valoración de la tolerancia local de soluciones de inyección en mascotas (por ejemplo perros o gatos). Así, la aceptación del dueño del animal frente a inaceptabilidades locales ligeras (por ejemplo, hinchazones, dolor) en el campo de las mascotas es claramente menor que en el campo de los animales útiles. Además, las variantes de cría encontradas en el campo de las mascotas reaccionan a menudo con especial sensibilidad a las inyecciones subcutáneas en comparación con los animales útiles. Aquí han de citarse especialmente los gatos como una especie animal muy sensible. Por tanto, no es sorprendente que la mayoría de las soluciones de inyección con fluoroquinolonas no estén disponibles para perros o gatos entre otras cosas debido a la falta de compatibilidad.

Para configurar la compatibilidad lo mejor posible, se recomienda mantener el valor de pH de las soluciones lo más neutro posible (aprox. 7,4), lo que sin embargo perjudica la solubilidad de las fluoroquinolonas, ya que éstas tienen generalmente a pH neutro una solubilidad especialmente baja. Esto es válido particularmente para los sistemas acuosos usados preferiblemente en quinolonas en los que, debido a la mala solubilidad de las quinolonas a valores de pH alrededor del punto neutro, se recurre a aditivos como codisolventes. En el intervalo de pH neutro, se observa frecuentemente la formación de partículas de la forma betaína de las fluoroquinolonas, por lo que las soluciones, aunque ya deberían ser compatibles, a menudo no son almacenables entonces largo tiempo y esto da lugar a la formación de partículas. Esto impide en la práctica, por ejemplo, eludir los productos liofilizados. Pero los productos liofilizados son laboriosos de manejar en la práctica y la solución reconstituida presenta generalmente una corta vida de almacenamiento (por ejemplo, 4 semanas) después de la reconstitución o debe desecharse directamente debido a la posible formación de partículas. Es decir, dichos productos tienen claras desventajas frente a una solución de inyección lista aplicable directamente.

Es por tanto una ventaja una solución lista para uso como solución de inyección, también designada como formulación "ready to use". Además, es necesario que después de la administración, como se describe también en el documento WO 99/29322, la fluoroquinolona pase en la cantidad correspondiente al suero. Tampoco esto es evidente con formulaciones inyectables de fluoroquinolonas, y puede depender igualmente de la especie animal respectiva.

Se ha encontrado una posibilidad de mantener en solución fluoroquinolonas con aditivos farmacéuticamente aceptables. Así, pueden proporcionarse formulaciones con fluoroquinolonas aplicables directamente (ready to use) que contienen una concentración suficiente de fluoroquinolona, que son bien compatibles localmente después de administración parenteral a distintas especies animales, que son estables en condiciones de almacenamiento farmacéutico, así como que están exentas de formación de partículas y presentan un perfil cinético sérico ventajoso.

Se ha encontrado el uso de compuestos de amonio cuaternarios para evitar la precipitación de fluoroquinolonas en sus soluciones.

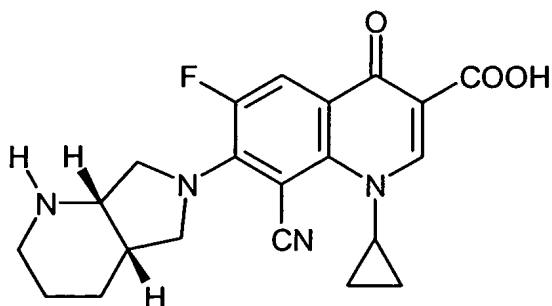
La invención se refiere;

a un medicamento que contiene en forma disuelta:

- (a) de 1 a 15 % (p/v) de pradofloxacin y
- (b) de 0,001 a 10 % de un compuesto de amonio cuaternario.

Las fluoroquinolonas son compuestos como los dados a conocer, entre otros, en los siguientes documentos: US 4.670.444 (Bayer AG), US 4.472.405 (Riker Labs), US 4.730.000 (Abbott), US 4.861.779 (Pfizer), US 4.382.892 (Daiichi), US 4.704.459 (Toyama); se citan como ejemplos concretos: benofloxacin, binfloxacin, cinoxacin, ciprofloxacino, danofloxacin, difloxacino, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin, ibafloxacin, levofloxacin, lomefloxacino, marbofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, orbifloxacino, pefloxacino, temafloxacino, tosufloxacino, sarafloxacino, esparfloxacino.

Como fluoroquinolonas especialmente preferidas son de citar los compuestos descritos en el documento WO 97/31001, de forma particular ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacin) de fórmula:



Las fluoroquinolonas pueden presentarse en forma de su racemato o en formas enantioméricas. Pueden utilizarse según la invención tanto los enantiómeros puros como sus mezclas.

Se tienen en cuenta como sales las sales de adición de ácido y sales básicas farmacéuticamente utilizables.

- 5 Ha de entenderse como sales farmacéuticamente utilizables, por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Además, los compuestos según la invención pueden unirse a intercambiadores iónicos ácidos o básicos. Se citan como sales básicas farmacéuticamente utilizables las sales alcalinas, por ejemplo, las sales de sodio o potasio, las sales alcalinotérreas, por ejemplo, las sales de magnesio o calcio, las sales de cinc, las sales de plata y las sales de guanidinio.

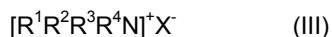
Se entiende por hidratos tanto los hidratos de fluoroquinolonas mismos como los hidratos de sus sales. Se cita como ejemplo el pradofloxacin, que forma un trihidrato estable (véase el documento WO 2005/097789).

- 15 Las fluoroquinolonas pueden formar distintas modificaciones cristalinas como sólido según las circunstancias. Son ventajosas para el medicamento de la presente invención aquellas modificaciones que tienen las correspondientes propiedades de solubilidad.

- 20 En los medicamentos según la invención, se utiliza la fluoroquinolona para animales con un peso corporal de hasta aprox. 80 kg normalmente en una proporción de 0,1 a 15 %, preferiblemente 0,5 a 15 % y con especial preferencia 1 a 15 %. En animales con un peso corporal a partir de aprox. 80 kg, se utiliza la fluoroquinolona normalmente en una proporción de 1 a 30 %, preferiblemente 3 a 25 %, y con especial preferencia 4 a 20 %. Aquí y a continuación, a menos que se indique otra cosa, se entiende por datos porcentuales el porcentaje (m/v). Esto significa: masa de sustancia respectiva en gramos por 100 ml de solución lista.

- 25 Los medicamentos según la invención pueden contener otros principios activos adecuados como, por ejemplo, analgésicos, particularmente AINE (sustancias antiinflamatorias no esteroideas). Dichos AINE pueden ser: meloxicam, flunixin, ketoprofeno, carprofeno, metamizol o ácido (acetil)salicílico.

Los compuestos de amonio cuaternario en el sentido de esta invención son compuestos de amonio orgánicos habituales que presentan sustituyente apolares y pueden tener distintos contraiones como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro o fluoruro. Se prefieren aquellos compuestos de fórmula general (III):



- 30 en la que

R^1 a R^4 son iguales o distintos y representan alquilo C_{1-18} que puede estar dado el caso interrumpido una o varias veces con oxígeno y puede estar sustituido con hidroxilo o con un resto arilo dado el caso sustituido con uno o varios átomos de halógeno o restos alquilo C_{1-8} , o

- 35 R^1 a R^4 forman mediante cierre de anillo de tres restos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros como, por ejemplo, piridina o tiazolina, que están a su vez dado el caso sustituidos una o varias veces con alquilo C_{1-4} o alqueno C_{1-4} , que portan dado el caso un resto arilo que puede estar sustituido a su vez con halógeno, particularmente cloro, amino o dimetilamino, y

X representa sulfato, halogenuro, particularmente cloruro, bromuro o yoduro, o un contraión similar.

- 40 Al menos uno de los restos R^1 a R^4 presenta preferiblemente una longitud de cadena de 8 a 18, con especial preferencia 12 a 16 átomos de C.

Arilo representa preferiblemente un resto fenilo que está sustituido dado el caso con 1 ó 2 restos seleccionados de halógeno, particularmente cloro y alquilo C_{1-8} .

Son ejemplos cloruros de alquildimetilbencilamonio, particularmente cloruro de benzalconio [cloruro de alquil C₈₋₁₈-dimetilbencilamonio] o cloruro de n-alquil C₁₂₋₁₈-bencildimetilamonio con pesos moleculares medios de aprox. 380, cloruro de bencetonio (cloruro de diisobutilfenoxietoxietildimetil-bencilamonio), cloruro de diclorobencildimetilalquilamonio, cloruro de benzoxonio (cloruro de bencildodecilbis-(2-hidroxi)etil)amonio), bromuro de cetrimonio (bromuro de N-hexadecil-N,N-trimetilamonio), cloruro de dialquil C₈₋₁₈-dimetilamonio como, por ejemplo, cloruro de dioctildimetilamonio o cloruro de di-n-decildimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de 1-hexadecilpiridinio), así como yoduro de tiazolina (yoduro de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-ilidenmetil)-4-metiltiazolinio). De éstos, son especialmente preferidos cloruro de bencetonio y cloruro de benzalconio.

Los compuestos de amonio cuaternario se utilizan habitualmente a concentraciones de 0,001 a 10 %, preferiblemente de 0,005 a 6 %, y con especial preferencia de 0,005 a 3 %. Los datos porcentuales significan % (p/v).

Los medicamentos según la invención pueden contener adicionalmente a los compuestos de amonio cuaternario otras sustancias que pueden evitar la formación de partículas: por ejemplo, poloxámeros, lecitinas, polivinilpirrolidona, codisolventes, antioxidantes o formadores de complejos. También éstos se utilizan habitualmente a concentraciones de 0,001 a 20 %, preferiblemente de 0,01 a 10 % y con especial preferencia de 0,05 a 3 %. Los datos porcentuales significan % (m/v).

Las formulaciones líquidas pueden contener sustancias que mejoren la compatibilidad local en la administración. Se citan como ejemplos: captadores de radicales o antioxidantes como, por ejemplo, vitamina E, éster de vitamina E soluble en agua o vitamina C, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, cisteamina, cisteína, glutatión, tioglicol, ácido tioláctico, disulfuro de sodio o también acetilcisteína, formadores de complejo como, por ejemplo, ciclodextrinas (por ejemplo, hidroxipropilciclodextrina), EDTA de sodio (ácido etilendiaminotetraacético), polivinilpirrolidona, dexpanenol, sales de ácidos grasos como, por ejemplo, caprilato de sodio, sales de cationes metálicos polivalentes (por ejemplo, Me²⁺ o Me³⁺), particularmente de metales alcalinotérreos y aquí particularmente el magnesio en su formas salinas, aminoácidos y entre ellos especialmente arginina o lisina, poloxámeros, poloxaminas, codisolventes como, por ejemplo, n-butanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o dimetilacetamida, dextrano, creatina, creatinina, ácidos como, por ejemplo, ácido gluconolactónico, ácido láctico, ácido embónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido múxico o ácido hialurónico, lecitinas con un contenido de fosfatidilcolina de 70-100 % de soja o clara de huevo de gallina. De las sustancias anteriormente citadas, se utilizan preferiblemente las sales de cationes metálicos polifuncionales, a saber, preferiblemente las sales de metales alcalinotérreos, particularmente sales de magnesio.

Las sustancias que mejoran la compatibilidad se utilizan habitualmente a concentraciones de 0,05 a 10 %, preferiblemente de 0,1 a 8 % y con especial preferencia de 0,5 a 5 %. Los datos porcentuales significan % (m/v).

La formulación líquida puede contener como disolvente agua o sustancias miscibles con agua. Se citan como ejemplos glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, alcoholes compatibles como etanol, alcohol bencílico o n-butanol, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol o glicerolformal. Son igualmente concebibles combinaciones de disolventes. Se prefieren formulaciones basadas en agua en las que por supuesto pueden estar contenidos otros disolventes y codisolventes.

La formulación líquida puede contener como disolvente, además de agua o sustancias miscibles con agua, también aceites en forma de una emulsión. Entre ellos se citan los aceites vegetales, animales y sintéticos como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, triglicéridos de cadena media de una longitud de cadena de C₁₂₋₁₈, octanoato-decanoato de propilenglicol o también parafina.

El disolvente está contenido habitualmente en concentraciones de hasta 98,5 %, preferiblemente hasta 97 %, con especial preferencia hasta 96,5 %. Generalmente, las concentraciones de disolvente se encuentran por encima de 50 %, preferiblemente por encima de 60 %, con especial preferencia por encima de 70 %. Los datos porcentuales significan % (m/v).

Las formulaciones según la invención pueden contener también codisolventes, a saber, preferiblemente entonces cuando las formulaciones contienen agua; los codisolventes pueden mejorar la solubilidad de determinados componentes de formulación. Los codisolventes se utilizan habitualmente en proporciones de 1 a 10 %, preferiblemente de 3 a 8 % (datos porcentuales respectivamente en m/v). Se citan como codisolventes, por ejemplo, alcoholes farmacéuticamente compatibles, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, propilenglicol, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, glicerolformal, glicerina y polietilenglicoles. Son particularmente adecuados como codisolventes alcoholes farmacéuticamente compatibles como, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico o n-butanol. También pueden utilizarse como codisolvente mezclas de los disolventes anteriormente citados.

Pueden estar contenidos conservantes en la formulación líquida. Los compuestos de amonio cuaternario anteriormente citados tienen generalmente efecto conservante, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o cloruro de cetilpiridinio. Se citan como ejemplos de otros conservantes utilizables: alcoholes alifáticos

como alcohol bencílico, etanol, n-butanol, fenol, cresoles, clorobutanol, ésteres del ácido para-hidroxibenzoico (particularmente el éster metílico y propílico), sales o los ácidos libres de ácidos carboxílicos como ácido sórbico, ácido láctico o ácido propiónico.

5 Según el tipo de formulación y forma de administración, los medicamentos según la invención pueden contener aditivos y coadyuvantes farmacéuticamente compatibles. Se citan como ejemplos:

- antioxidantes como, por ejemplo, sulfitos (sulfito de sodio, metabisulfito de sodio), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico), fenoles (tocoferoles, como también vitamina E y vitamina E-TPGS (succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol 1000)), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de octilo y dodecilo), ácidos orgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres;
- 10 • humectantes como, por ejemplo, sales de ácidos grasos, alquilsulfatos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbencenosulfonatos lineales, alquilpolietilenglicoletersulfatos grasos, alquilpolietilenglicoléteres grasos, alquilfenolpolietilenglicoléteres, alquilpoliglicósidos, *N*-metilglucamidas de ácido graso, polisorbatos, ésteres de ácido graso de sorbitán y poloxámeros;
- 15 • sustancias para la isotonización como, por ejemplo, cloruro de sodio, glucosa o glicerina;
- colorantes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, óxidos de hierro, carotinoides, etc.

El valor de pH de las formulaciones líquidas asciende a 2-11, preferiblemente a 3-8 y con especial preferencia a 4-7,6.

20 Los medicamentos según la invención pueden prepararse dispersando la fluoroquinolona en el disolvente, completando igualmente con las sustancias para la mejora de la compatibilidad y dado el caso para evitar la formación de partículas. Los codisolventes, así como otros ingredientes como, por ejemplo, conservantes, pueden añadirse ya al disolvente o añadirse después a la mezcla.

25 Como alternativa, pueden disolverse también en primer lugar en el disolvente los codisolventes, conservantes, sustancias que influyen en la compatibilidad o la formación de partículas y sólo a continuación completarse con la fluoroquinolona.

Los preparados farmacéuticos según la invención son generalmente adecuados para aplicación a hombres y animales. Se prefiere utilizarlos en la tenencia y cría de animales para animales útiles, de cría, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas.

30 Pertenecen a los animales útiles y de cría mamíferos como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, asnos, conejos, gamos, renos, animales de peletería como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, así como aves como, por ejemplo, codornices, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y especies de aves para tenencia doméstica y en zoológico.

Pertenecen a los animales de laboratorio y ensayo ratones, ratas, conejillos de indias, hámsteres dorados, conejos, monos, perros y gatos.

35 Pertenecen a las mascotas conejos, hámsteres, ratas, conejillos de indias, ratones, caballos, reptiles, las correspondientes especies de aves, perros y gatos.

Además, se citan peces, a saber, peces útiles, de cría, de acuario y ornamentales de todas las etapas de crecimiento que viven en agua dulce y salada.

40 Preferiblemente, se utilizan los preparados según la invención en mascotas como caballos, conejos, gatos y perros. Son particularmente adecuados para aplicación a gatos y perros.

Son ejemplos de animales útiles preferidos vaca, oveja, cerdo, cabra, pavo y gallina. Son animales útiles especialmente preferidos vaca y cerdo.

La aplicación puede realizarse tanto profiláctica, metafíllica como terapéuticamente.

45 Preferiblemente, las formulaciones líquidas según la invención se administran como soluciones o emulsiones, con especial preferencia son soluciones homogéneas.

Las formulaciones aquí descritas pueden aplicarse a distintas especies de organismo diana (hombre o animal). Pueden administrarse, por ejemplo, por vía parenteral, particularmente por inyección (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramamaria, intraperitoneal), dérmica, oral, rectal, vaginal o nasal, prefiriéndose la administración parenteral, particularmente mediante inyección.

50 El uso con las sustancias citadas conduce a medicamentos con buena solubilidad del principio activo y buena

estabilidad de la formulación, particularmente respecto a precipitaciones. Además, se caracteriza el medicamento según la invención por una buena compatibilidad y una adecuada cinética sérica en las distintas especies animales citadas, particularmente tras toma parenteral.

Ejemplos

- 5 Se preparan las formulaciones de los siguientes ejemplos mezclando o disolviendo los ingredientes dados en agua para inyecciones. Puede ajustarse el valor de pH de las soluciones mediante la adición de ácidos o bases. Se esterilizan por filtración las soluciones para inyección y se transfieren a envases adecuados. El pradofloxacino puede utilizarse como anhidrato o como trihidrato; se calculan los valores medios respectivamente para el anhidrato.

(Los datos porcentuales en % en peso se refieren al volumen total del preparado listo [m/v]).

10 Ejemplo 1

1 % de enrofloxacino
 3,0 % de cloruro de magnesio hexahidratado
 0,02 % de cloruro de benzalconio
 lo necesario de hidróxido de potasio

- 15 hasta 100 % de agua para inyecciones

Se disuelven 0,5 g de enrofloxacino, 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,01 g de cloruro de benzalconio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta dado el caso el valor de pH con hidróxido de potasio a 6,0.

Ejemplo 2

- 3,0 % de pradofloxacino (trihidratado)
 20 3,0 % de cloruro de magnesio hexahidratado
 0,02 % de cloruro de benzalconio
 lo necesario de hidróxido de sodio

hasta 100 % de agua para inyecciones.

- 25 Se disuelven 1,5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato), 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,01 g de cloruro de benzalconio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta dado el caso el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

Ejemplo 3

- 1,5 % de pradofloxacino
 3 % de cloruro de magnesio hexahidratado
 30 0,01 % de cloruro de bencetonio

hasta 100 % de agua para inyecciones.

Se disuelven 0,75 g de pradofloxacino, 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,005 g de cloruro de bencetonio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta dado el caso el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

Ejemplo 4

- 35 1,5 % de pradofloxacino (trihidratado)
 3 % de cloruro de magnesio hexahidratado
 0,02 % de cloruro de benzalconio

hasta 100 % de agua para inyecciones.

- 40 Se disuelven 0,75 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato), 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,01 g de cloruro de benzalconio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta dado el caso el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

Ejemplo 5

5 % de pradofloxacino (trihidratado)

0,02 % de cloruro de benzalconio

3 % de cloruro de magnesio hexahidratado

5 hasta 100 % de agua para inyecciones

Se mezclan 80 g de agua para inyecciones con 0,02 g de cloruro de benzalconio y 3 g de cloruro de magnesio hexahidratado. Se disuelven en esto 5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato). Con el agua para inyecciones restante, se rellena hasta el peso final de 100 ml y, dado el caso antes, se ajusta el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

10 Ejemplo 6

1,5 % de pradofloxacino (trihidratado)

0,015 % de cloruro de benzalconio

3 % de cloruro de magnesio hexahidratado

hasta 100 % de agua para inyecciones

15 Se mezclan 80 g de agua para inyecciones con 0,015 g de cloruro de benzalconio y 3 g de cloruro de magnesio hexahidratado. Se disuelven en esto 1,5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato). Con el agua para inyecciones restante, se rellena hasta el peso final de 100 ml y, dado el caso antes, se ajusta el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

Ejemplo 7

20 1,5 % de pradofloxacino (trihidratada)

0,01 % de cloruro de benzalconio

3 % de cloruro de magnesio hexahidratado

hasta 100 % de agua para inyecciones

25 Se mezclan 80 g de agua para inyecciones con 0,01 g de cloruro de benzalconio y 3 g de cloruro de magnesio hexahidratado. Se disuelven en esto 1,5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato). Con el agua para inyecciones restante, se rellena hasta el peso final de 100 ml y, dado el caso antes, se ajusta el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

Compatibilidad *in vivo*

30 Las formulaciones aquí descritas han mostrado una compatibilidad local mejorada en ensayo clínico frente a otras formulaciones. Las irritaciones de tejido e hinchazones dependientes del principio activo en la zona de inyección dependen en su aparición de la formulación utilizada. En la siguiente tabla se enumeran los ejemplos seleccionados para ello.

35 El sistema de ensayo empleado está compuesto por un ensayo combinado de compatibilidad local inicial y durante 36 días y de farmacocinética sérica de 0-72 h. Cada formulación se ensaya en 6 animales de ambas especies de perro y gato mediante inyección subcutánea única. Se examina en las muestras de suero (n= 11/animal) mediante HPLC su concentración de sustancia y se calculan los parámetros farmacocinéticos a partir de ella. Se evalúa visual y manualmente la compatibilidad local mediante los parámetros de hinchazón, dolor, enrojecimiento e irritación/alteración dérmica.

Tabla 1. Resultados seleccionados del ensayo clínico sobre compatibilidad local de distintas formulaciones

Formulación	Reacciones locales (n)							
	(n)	Inmediata	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 36
<u>Gato:</u>								
Ej. 4	6	0	0	0	0	0	0	0
<u>Perro:</u>								
Ej. 2	9	0	0	0	0	0	0	0

(n): número de animales.

Perfil farmacocinético sérico

5 Además de la diferente compatibilidad, la formulación tiene también influencia sobre el perfil farmacocinético sérico (PK). Distintas formulaciones presentan claras diferencias en la curva de concentración sérica-tiempo. Se prefieren para quinolonas curvas con una rápida absorción, altas concentraciones máximas y largas fases de eliminación. La siguiente tabla muestra el perfil PK de una formulación según la invención. El sistema de ensayo empleado se ha descrito en el párrafo "Compatibilidad local".

Tabla 2. Resultados de farmacocinética sérica

Formulación	Parámetros PK (9 mg/kg, SC, perro)					
	N	C _{máx} (µg/ml)	T _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h*µg/ml)	AUC _{últ} (h*µg/ml)
Ej. 2	6	3,8	1,5	4,6	31,0	30,7

10

REIVINDICACIONES

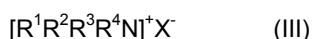
1. Medicamento que contiene en forma disuelta:

- (a) del 1 al 15 % (p/v) de pradofloxacina y
- (b) del 0,001 al 10 % de un compuesto de amonio cuaternario.

5 2. Medicamento según la reivindicación 1 que contiene cationes metálicos di- o trivalentes.

3. Medicamento según la reivindicación 2 que contiene Mg^{2+} .

4. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene como compuesto de amonio cuaternario un compuesto de fórmula general (III)



10 en la que

R^1 a R^4 son iguales o distintos y representan alquilo C_{1-18} que puede estar dado el caso interrumpido una o varias veces con oxígeno y puede estar sustituido con hidroxilo o con un resto arilo dado el caso sustituido con uno o varios átomos de halógeno o restos alquilo C_{1-8} , o

15 R^1 a R^4 forman mediante cierre de anillo de tres restos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros como, por ejemplo, piridina o tiazolina, que están a su vez dado el caso sustituidos una o varias veces con alquilo C_{1-4} o alqueno C_{1-4} , que portan dado el caso un resto arilo que puede estar sustituido a su vez con halógeno, particularmente cloro, amino o dimetilamino, y

X representa sulfato, halogenuro, particularmente cloruro, bromuro o yoduro, o un contraión similar.

20 5. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 4 que contiene como compuesto de amonio cuaternario un compuesto seleccionado de: cloruros de alquildimetilbencilamonio, particularmente cloruro de benzalconio [cloruro de alquil C_{8-18} -dimetilbencilamonio] o cloruro de n-alquil C_{12-18} -bencildimetilamonio con pesos moleculares medios de aprox. 380, cloruro de bencetonio (cloruro de diisobutilfenoxietoxietildimetil-bencilamonio), cloruro de diclorobencildimetilalquilamonio, cloruro de benzoxonio (cloruro de bencildodecilbis-(2-hidroxi)etil)amonio), bromuro de cetrimonio (bromuro de N-hexadecil-N,N-trimetilamonio), cloruro de dialquil C_{8-18} -dimetilamonio como, por ejemplo, cloruro de dioctildimetilamonio o cloruro de di-n-decildimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de 1-hexadecilpiridinio), así como yoduro de tiazolina (yoduro de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-ilidenmetil)-4-metiltiazolinio).

25 6. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene adicionalmente un analgésico, de forma particular un AINE.

30