

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 940**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2003 PCT/GB2003/01404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2003 WO03082340**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2003 E 03745341 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 1494719**

54 Título: **Composición veterinaria inyectable para animales pequeños**

30 Prioridad:

02.04.2002 GB 0207529

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

20.03.2018

73 Titular/es:

**NORBROOK LABORATORIES LIMITED (100.0%)
STATION WORKS NEWRY,
COUNTY DOWN BT35 6JP, GB**

72 Inventor/es:

**BLAKELY, WILLIAM;
CROMIE, LILLIAN y
DUFFY, SEAN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 659 940 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

Composición veterinaria inyectable para animales pequeños

5 Esta invención se refiere al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), particularmente a la formulación de dichos fármacos en soluciones adecuadas para inyección, especialmente para uso en medicina veterinaria a efectos de tratar animales pequeños, tales como los animales de compañía.

Antecedentes de la invención

10 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tienen una amplia aplicación en el tratamiento de afecciones inflamatorias y en el alivio del dolor en medicina veterinaria y humana. Tales fármacos se caracterizan a menudo por la presencia de una función de ácido carboxílico o un derivado del mismo. Los ejemplos de tales fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen carprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, benoxaprofeno, naproxeno, sulindaco, zomepirac, fenclofenaco, alcofenaco, ibufenaco, flunixinina e indometacina. La administración de tales compuestos por vía parenteral puede presentar la dificultad de irritación local y puede inducir efectos secundarios hemolíticos.

15 En el documento EP-A-0 280 887, Ferro y Steffen dan a conocer la formulación de AINEs, utilizando sales de ácido colánico y ciertos lípidos para formar micelas mixtas en sistemas acuosos. Estas composiciones tienen efectos secundarios reducidos, en comparación con las formulaciones convencionales, cuando se administran por inyección a perros.

Objetivos de la invención

20 Es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevas preparaciones farmacéuticas de fármacos antiinflamatorios no esteroideos adecuados para inyección. Es un objetivo adicional de la invención proporcionar dichas preparaciones adaptadas para la provisión de analgesia en animales pequeños, especialmente animales de compañía.

Sumario de la invención

25 Se ha encontrado sorprendentemente que los AINE, preferiblemente el carprofeno (ácido 6-cloro- α -metil-carbazol-2-acético) o una sal del mismo, lo más preferiblemente carprofeno en la forma de su sal de arginina o de lisina, se pueden formular fácilmente en sistemas acuosos mediante el uso de ciertos agentes de polímeros sintéticos farmacéuticamente aceptables con el fin de que los problemas de irritación local y hemólisis asociados con las formulaciones convencionales de estos fármacos se eviten o al menos se reduzcan en gran medida.

30 Por consiguiente, los objetivos mencionados anteriormente son alcanzables por esta invención que proporciona una composición acuosa inyectable para uso veterinario que contiene una cantidad eficaz de carprofeno junto con un poloxámero.

Se alcanza también por la presente invención un beneficio técnico adicional en comparación con las formulaciones que utilizan el método de la técnica anterior de solubilización de ácido colánico/lípidos, que ofrece mejor estabilidad a temperatura ambiente.

35 Los copolímeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno (poloxámeros) son los agentes poliméricos utilizados para los fines de la invención como se ilustra en los siguientes ejemplos para una composición que contiene carprofeno o sales fisiológicamente aceptables del mismo como el ingrediente activo. Tal solución es especialmente útil en medicina veterinaria para diversos fines analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, tales como el tratamiento del dolor musculoesquelético y visceral en caballos, el dolor pre y postoperatorio en gatos y perros. y de inflamación aguda asociada con enfermedad respiratoria.

40 La cantidad de carprofeno que puede ser contenida en las soluciones inyectables de la presente invención puede variar de 2,5 a 7,5 % (p/v), dependiendo de la dosis requerida para el tratamiento eficaz del sujeto. La cantidad de poloxámero también puede variar desde más de 2 a 12 % (p/v), siendo determinado el límite superior para una formulación dada por consideraciones de viscosidad. En el uso normal, la solución se puede administrar fácilmente con una jeringa hipodérmica convencional.

45 La presente invención proporciona otros medios para formular carprofeno en solución acuosa, en una forma que es adecuada para administración parenteral a animales o humanos, especialmente animales de compañía tales como gatos y perros. Las composiciones de la presente invención proporcionan formulaciones más simples que las del documento EP 0 280 887, sin necesidad de lípidos ni de ácidos colánicos. Es una característica adicional de estas formulaciones más simples el que ellas permanecen estables, sin la precipitación o turbidez previstas y que pueden almacenarse a temperatura ambiente, en contraste con la formulación de ácido colánico/lípido, que típicamente requiere almacenamiento refrigerado (2-8 °C).

50

El carprofeno está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5 a 7,5 % (p/v), preferiblemente de 2,5 a 5 % (p/v).

La arginina está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a 20 % (p/v).

Los poloxámeros están presentes en una cantidad de más de 2 a 12 % (p/v). Además, también puede estar presente con el poloxámero un disolvente orgánico, generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 20 % (p/v).

5 Un poloxámero generalmente confirma la fórmula $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x(\text{CCH}_3\text{HCH}_2\text{O})_y(\text{CH}_2\text{CH}_2)_z\text{H}$, en donde x, y, y z son variables que son controlables independientemente y selectivamente. Los valores de x, y, y z son respectivamente números enteros en el intervalo de 2 a 128 y representan valores objetivo que variarán ligeramente según las fuentes comerciales. Un ejemplo de un poloxámero preferido es $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{75}(\text{CCH}_3\text{HCH}_2\text{O})_{30}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{75}\text{H}$.

La presente invención proporciona una solución inyectable estable a temperatura ambiente según la reivindicación 1.

10 Según la invención, se proporciona también un método para producir una composición acuosa inyectable estable a temperatura ambiente para veterinaria, según la reivindicación 1, que comprende reunir carprofeno o una sal fisiológicamente aceptable, arginina y un poloxámero, y añadir agua suficiente para inyección. Además, se pueden incluir también conservantes. Preferiblemente, el poloxámero es $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{75}(\text{CCH}_3\text{HCH}_2\text{O})_{30}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{75}\text{H}$.

Además, la invención se refiere también al uso de copolímeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno para la fabricación de soluciones inyectables acuosas localmente tolerables de compuestos no esteroideos.

15 Modo de realización de la invención

La invención se describirá ahora adicionalmente a modo de ejemplo ilustrativo con referencia a la Figura adjunta, que representa datos que muestran los niveles medios de carprofeno encontrados en el plasma sanguíneo de perros después de la administración de una formulación de la invención.

Ejemplos

20 Ejemplo 1

Una formulación adecuada de carprofeno, en esta realización proporcionada como su sal de arginina, se puede preparar reuniendo, siguiendo procedimientos industriales estándar, los siguientes ingredientes para formar una mezcla que se lleva hasta el volumen de inyección mediante la adición de una cantidad apropiada de agua para inyección:

- 25 Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3,1 % p/v
- Lutrol F68 (poloxámero 188, NF, EP) 5,0 % p/v
- Nipagín M (BP, EP, USP/NF) 0,15 % p/v (conservante)
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

30 Otros ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen:

Ejemplo 2

- Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3 % p/v
- Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 10 % p/v
- 35 Propilenglicol 20 % p/v
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 3

- Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3 % p/v
- 40 Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 2,4 % p/v
- Propilenglicol 20 % p/v
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 4

- Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3 % p/v
- Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 12 % p/v
- 5 Propilenglicol 20 % p/v
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 5

- Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3 % p/v
- 10 Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 3,5 % p/v
- Propilenglicol 20 % p/v
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 6

- Carprofeno 5,0 % p/v
- 15 L-Arginina EP 3,1 % p/v
- Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
- Propilenglicol 20 % p/v
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 7

- 20 Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3,1 % p/v
- Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 8

- 25 Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3,1 % p/v
- Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 7 % p/v
- Propilenglicol 20 % p/v
- Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

30 Ejemplo 9

- Carprofeno 5,0 % p/v
- L-Arginina EP 3,1 % p/v
- Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
- Alcohol bencílico 1 % p/v
- 35 Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 10

- Carprofeno 5,0 % p/v

L-Arginina EP 3,1 % p/v
Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 6 % p/v
Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 11

5 Carprofeno 5,0 % p/v
L-Arginina EP 3 % p/v
Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
Alcohol bencílico 1 % p/v
Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

10 Ejemplo 12

Carprofeno 5,0 % p/v
L-Arginina EP 3,1 % p/v
Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
Alcohol bencílico 0.3 % p/v
15 Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 13

Carprofeno 5,0 % p/v
L-Arginina EP 2.7 % p/v
Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
20 Alcohol bencílico 1 % p/v
Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 14

Carprofeno 5,0 % p/v
L-Arginina EP 3.3 % p/v
25 Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
Alcohol bencílico 1 % p/v
Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 15

Carprofeno 5,0 % p/v
30 L-Arginina EP 3,1 % p/v
Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v
Alcohol bencílico 1 % p/v
SFS 0,25 % p/v
Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

35 Ejemplo 16

Carprofeno 5,0 % p/v
L-Arginina EP 3,1 % p/v

Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v

Alcohol bencílico 1 % p/v

SFS 0,1 % p/v

Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

5 Ejemplo 17

Carprofeno 5,0 % p/v

L-Arginina EP 3,1 % p/v

Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v

Alcohol bencílico 1 % p/v

10 SFS 0,4 % p/v

Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 18

Carprofeno 5,0 % p/v

L-Arginina EP 2.5 % p/v

15 Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 5 % p/v

Alcohol bencílico 1 % p/v

SFS 0,25 % p/v

Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo 19

20 Carprofeno 5,0 % p/v

L-Arginina EP 3,1 % p/v

Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 3 % p/v

Alcohol bencílico 1 % p/v

SFS 0,25 % p/v

25 Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

A continuación, se muestran ejemplos de formulaciones que no alcanzaron objetivos comerciales satisfactorios:

Ejemplo comparativo 1

Carprofeno 5,0 % p/v

L-Arginina EP 3 % p/v

30 Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 20 % p/v

Propilenglicol 20 % p/v

Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

Ejemplo Comparativo 2

Carprofeno 5,0 % p/v

35 L-Arginina EP 3,1 % p/v

Lutrol F68 (poloxámero 188, NF EP) 2 % p/v

Alcohol bencílico 1 % p/v

SFS 0,25 % p/v

Agua para inyección c.s.p. 100 % p/v

5 Se hizo una comparación con la formulación de la técnica anterior (derivada del documento EP 0 280 887) que usa aproximadamente 26 % (p/v) de ácido colánico y lecitina, en una formulación de carprofeno de concentración similar. Esta formulación demuestra bioequivalencia con las formulaciones de ácido colánico/lípido mencionadas antes, pero utiliza solamente el 5 % (p/v) del aditivo tensioactivo polimérico de la invención. Por lo tanto, las composiciones de la presente invención pueden reducir sustancialmente la carga de ingredientes auxiliares inyectados al sujeto durante el tratamiento. También se ha encontrado que estas formulaciones tienen bajos efectos secundarios, sin que se hayan observado reacciones en el sitio de la inyección tales como hinchazón, dureza, suavidad, calor, enrojecimiento o dolor durante los estudios con perros.

10 Un beneficio adicional de las composiciones según la invención es el de la estabilidad a temperatura ambiente. Se ha estudiado un lote de prueba de la formulación dada en el ejemplo durante un período de once meses a temperatura ambiente sin que se haya observado pérdida de potencia. El lote de prueba se ensayó como conteniendo 5,16 % de carprofeno en el momento de la fabricación, 5,10 % después de siete meses y 5,26 % después de once meses, siendo explicadas estas aparentes diferencias por una ligera pérdida de humedad. Las formulaciones actualmente disponibles generalmente requieren un almacenamiento refrigerado controlado a 2-8 °C, es decir, refrigeración, habitación fría o conservación en cabinas de enfriamiento.

15 Se emprendió un estudio con vistas a evaluar los niveles medios de carprofeno encontrados en perros después de la administración de una dosis de aproximadamente 4 mg/kg de una composición según el Ejemplo en comparación con los resultados obtenidos por la administración de un producto comercialmente disponible de concentración comparable.

20 Los resultados del estudio farmacocinético se tabulan a continuación y se muestran gráficamente en la Figura 1. La tabla compara las concentraciones plasmáticas medias de carprofeno encontradas en perros después de la inyección subcutánea de carprofeno a una dosis de aproximadamente 4 mg/kg utilizando una formulación comercialmente disponible, y utilizando la formulación dada en el Ejemplo. El análisis estadístico de estos resultados confirmó la bioequivalencia de acuerdo con las directrices europeas (Volumen 8 de EMEA/CVMP/016-00/Final).

Tabla 1

Tiempo después de inyección (horas)	Formulación de carprofeno/Lutrol (µg/ml)	Formulación de carprofeno comercialmente disponible (µg/ml)
0,5	5,73	3,27
1	8,24	5,86
1,5	9,24	7,16
2	9,85	8,76
2,5	11,18	8,53
3	11,36	9,63
3,5	9,94	10,29
4	9,23	7,99
5	9,12	7,6
8	6,57	6,75
10	5,98	6,18
24	2,39	2,41
30	1,37	1,48
48	0,39	0,6
72	0,23	0,18

REIVINDICACIONES

1. Una solución inyectable estable a temperatura ambiente para uso veterinario que comprende de 2,5 a 7,5 % (p/v) de carprofeno (ácido 6-cloro- α -metil-carbazol-2-acético), y de 2 a 12 % (p/v) de un poloxámero, 1 a 20 % (p/v) de arginina, y agua c.s. para inyección.
- 5 2. Una solución acuosa inyectable según la reivindicación 1, en donde el carprofeno está presente en una cantidad de 2,5 a 5 % (p/v).
3. Una solución acuosa inyectable según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el poloxámero es $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x(\text{CCH}_3\text{HCH}_2\text{O})_y(\text{CH}_2\text{CH}_2)_z\text{H}$ en donde x es 75, y es 30 y z es 75.
- 10 4. Una solución acuosa inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 0,5 a 20 % (p/v) de un disolvente orgánico.
5. Un método para producir una solución acuosa inyectable estable a temperatura ambiente para uso veterinario que comprende reunir carprofeno o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, un poloxámero, arginina y añadir suficiente agua para inyección, para proporcionar una solución que contiene de 2,5 a 7,5 % (p./v) de carprofeno (ácido 6-cloro- α -metil-carbazol-2-acético), más de 2 % a 12 % (p/v) de poloxámero, 1 a 20 % (p/v) de arginina y agua c.s. para inyección.
- 15 6. Un método según la reivindicación 5, en donde el poloxámero es $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x(\text{CCH}_3\text{HCH}_2\text{O})_y(\text{CH}_2\text{CH}_2)_z\text{H}$ en donde x es 75, y es 30 y z es 75.
7. Un método para producir una solución acuosa inyectable según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde dicho método comprende además la inclusión de un conservante.
- 20 8. Una solución inyectable estable a temperatura ambiente según la reivindicación 1, que comprende: 5,0 % (p/v) de carprofeno, 3,1 % (p/v) de L-arginina EP, 5 % (p/v) de poloxámero 188, 1 % (p/v) de alcohol bencílico, 0,25 % (p/v) de sulfoxilato formaldehído de sodio (SFS) y agua c.s. para inyección.

Figura 1

