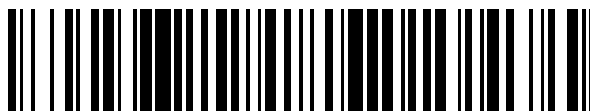


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 049**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2008 PCT/US2008/082427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2009 WO09061780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2008 E 08847862 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2217207**

54 Título: **Formulación sólida de liberación rápida, preparación y uso de la misma**

30 Prioridad:

09.11.2007 US 986902 P

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

31.05.2019

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
P.O. Box 31, Wim De Körverstraat 35
5830 AA Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**SIMMONS, ROBERT D.;
TONGIANI, SERENA y
FREEHAUF, KEITH ALAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 715 049 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

Formulación sólida de liberación rápida, preparación y uso de la misma

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención incluye formas farmacéuticas sólidas solubles que incluyen florfenicol y sus sales farmacéuticamente aceptables, para añadirse a sistemas de agua potable para animales para su uso como un medicamento antibiótico en animales no acuáticos.

Descripción de la técnica relacionada

15 Florfenicol es un antibiótico de amplio espectro desarrollado para su uso en tratamientos veterinarios. Dicho uso se ha descrito, por ejemplo en Moore et al "Florfenicol" (Journal of Exotic pet medicine, W.B. Saunders Co Philadelphia, PA, US Vol. 16, N.º 1, página 52-54) y su uso en acuicultura y se ha divulgado su uso en el producto "Premezcla Medicada Aquaflor para Salmón" por ejemplo, en la Ficha de datos de seguridad de materiales (MSDS) de dicho producto:

20 <https://www.fws.gov/fisheries/aadap/inadsavailable/medicated-feeds/Florfenicol-lobsters/FLORL-MSDS.pdf>). Florfenicol está actualmente indicado para el control de la mortalidad debida al trastorno de aerosaculitis producido por E. coli en pollos de engorde, así como para el tratamiento y el control de las enfermedades respiratorias porcinas asociadas con Actinobacillus pleuropneumoniae, P. multocida, Mycoplasma, Salmonella cholerae suis y Streptococcus suis de Tipo II.

25 La administración de florfenicol como polvo soluble en el sistema de agua potable no es una tarea fácil. Una de las dificultades es su solubilidad en agua, relativamente baja (1,23 mg/ml). Otra dificultad asociada con desarrollar un polvo soluble que contiene florfenicol es la humectabilidad limitada del fármaco en agua. Tras la adición al agua, florfenicol flota sobre la superficie y no se dispersa uniformemente en todo el volumen del agua. Con los años, se han sugerido varias técnicas para superar estos inconvenientes. Se han propuesto diversas formulaciones profármaco y otras técnicas de solubilización, tales como el uso de encapsulación y tensioactivos (véase, por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 7.122.198). Hay, sin embargo, algunos inconvenientes asociados con las formulaciones anteriores. Por ejemplo, una solución de concentrado orgánico crea problemas de eliminación y almacenamiento. Asimismo, este tipo de producto tiene normalmente una fecha de caducidad limitada. Adicionalmente, dichas formulaciones no son muy apetecibles para el animal. Por lo tanto, es deseable buscar composiciones y métodos adicionales para administrar florfenicol a fin de satisfacer las necesidades de la industria. El documento CN 1947699 divulga un método para aumentar la solubilidad en agua de florfenicol mezclando polvo de florfenicol con polvo de glucosa a una relación específica.

Sumario de la invención

40 De acuerdo con la invención, se proporciona una composición de florfenicol basada en una forma farmacéutica sólida soluble, que comprende:

- 45 i) de 20 a 60 % en peso de florfenicol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 ii) de 0,5 a 5,0 % en peso de un agente aglutinante soluble en agua seleccionado entre polivinilpirrolidona; y
 iii) de 40 a 80 % en peso de una carga;

para su uso como medicamento antibiótico en sistemas de agua potable para animales, en donde el animal es un animal no acuático.

50 En una realización de la composición, el animal es un suido, ave de corral o un bóvido.

En una realización, la cantidad de polivinilpirrolidona es de 2,5 a 3,5 % en peso de la composición.

55 En una realización, la carga es lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y/o una mezcla del mismo.

En una realización, la carga es de 65 a 70 % en peso de la composición.

60 En una realización, la composición comprende además un tensioactivo seleccionado entre polisorbato 80 (Tween 80), laurilsulfato de sodio o una mezcla de los mismos.

En una realización, la composición la composición comprende además un agente humectante.

65 En una realización, la concentración de florfenicol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables cuando se disuelve en agua es de 0,01 mg/ml a 0,2 mg/ml.

En una realización, el agente aglutinante soluble en agua es polivinilpirrolidona, que tiene un valor K de 25 a 35.

En una realización, la composición de florfenicol basada en la forma farmacéutica sólida soluble antes de la premezcla con agua comprende:

- 5
- a) de 25 a 50 % en peso de florfenicol;
 - b) de 2,5 a 3,5 % en peso de polivinilpirrolidona; y
 - c) de 50 a 75 % en peso de lactosa, y

10 la concentración del florfenicol en el agua tras la premezcla es de 0,01 mg/ml a 0,2 mg/ml.

El desarrollo de una composición basada en una forma farmacéutica sólida soluble que se puede añadir directamente al agua potable con un perfil de tasa de solubilidad rápida introducirá algunas ventajas para los usuarios en el campo.

15 **Descripción de los dibujos**

La Figura 1 ilustra los perfiles de la tasa de solubilidad para las muestras preparadas en el Ejemplo 1.

20 La Figura 2 ilustra la solubilidad del florfenicol en agua después de 3 minutos en formulaciones que contienen diferentes porcentajes de PVP30.

La Figura 3 ilustra la solubilidad del florfenicol en agua después de 5 minutos en formulaciones que contienen diferentes porcentajes de PVP30.

La Figura 4 ilustra la solubilidad del florfenicol en agua después de 15 minutos en formulaciones que contienen diferentes porcentajes de PVP30.

25 La Figura 5 ilustra los perfiles de la tasa de solubilidad para el florfenicol formulado en agua usando diferentes agentes de unión solubles en agua.

Descripción detallada de la invención

30 La invención proporciona formas farmacéuticas sólidas solubles de composiciones antibióticas para su uso en sistemas de agua potable para animales. En algunos aspectos preferidos de la invención, las composiciones están en forma de gránulos, polvos mezclados, comprimidos de disolución rápida o aglomerados que contienen una cantidad eficaz de un agente aglutinante soluble en agua que permite a la composición disolverse completamente de forma más rápida, cuando se comparan con composiciones similares sin un agente aglutinante soluble en agua. Los gránulos están normalmente por debajo de 0,595 mm (malla 30), y se puede conseguir la rápida disolución con poca o ninguna agitación. La composición para su uso de la presente invención contiene también una carga.

35 Se contempla que los animales puedan tratarse con las composiciones para el uso de la presente invención. Para los fines de la presente invención, debe entenderse que los "animales" son animales no acuáticos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, suidos, aves de corral y/o bóvidos (incluyendo terneros y terneros neonatales). Para los fines de la presente invención, debe entenderse que "bóvido" incluye ganado y otros miembros de esta familia (es decir, cabras). Para los fines de la presente invención debe entenderse que "forma farmacéutica sólida soluble" incluye polvos solubles, gránulos solubles, comprimidos que se disuelven de forma rápida o aglomerados adecuados para la liberación rápida del fármaco en agua.

45 Se ha descubierto que la presencia de un porcentaje específico de un agente aglutinante soluble en agua tal como polivinilpirrolidona K30 en la composición potenciaba la humectabilidad del florfenicol fármaco, proporcionando por tanto una tasa de solubilidad rápida del fármaco en agua, y facilitando rápidamente la consecución de la concentración diana. Los productos que contienen florfenicol actualmente en el mercado en la forma de un polvo están únicamente homologados y recomendados para su la incorporación a un alimento animal como una premezcla para la producción de alimento de extrusión en fundido o como aderezo para los aglomerados de alimento, y no se recomiendan para la adicción directa en el agua potable para animales.

50 Uno de los componentes clave de las composiciones de la invención es el fármaco florfenicol. Se puede preparar florfenicol como base libre o en su forma salina. Florfenicol no es higroscópico, dado que su incorporación a una composición no produce inestabilidad debido a la absorción de agua. Florfenicol se conoce también como [R-(R*,S*)]-2,2-Dicloro-N-[1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-etil]acetamida. Los procesos para la fabricación de este antibiótico, y los intermedios útiles en dichos procesos se describen en las patentes de EE.UU. números 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. Las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores se contemplan también para su adición a las composiciones descritas en el presente documento.

60 La cantidad de florfenicol incluida en la composición que se usa para tratar animales varía de 20 a 60 % en peso de la composición. En algunos aspectos preferidos, la cantidad de florfenicol es de 25 a 50 % en peso de la composición, aunque en aspectos más preferidos, la cantidad es de 45 a 50 % en peso.

Las composiciones pueden contener un segundo compuesto farmacéuticamente activo que no interfiere o impide de otra manera la eficacia del florfenicol. Dichos compuestos activos pueden incluir, por ejemplo, agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, AINE, tales como flunixin, inhibidores de COX y otros analgésicos, compuestos antiparasíticos tales como, por ejemplo, un compuesto de avermectina tal como ivermectina, doramectina, milbemicina, selamectina, emamectina, eprinomectina, y moxidectina, y/o opcionalmente un flucicida. Se puede preferir también emplear un segundo antibiótico en la formulación. Los antibióticos preferidos pueden incluir tetraciclinas.

Se prefiere particularmente clorotetraciclina y oxitetraciclina. Otros antibióticos adicionales preferidos incluyen beta-lactamas, tales como penicilinas, cefalosporinas, por ejemplo, penicilina, amoxicilina, o una combinación de amoxicilina con ácido clavulánico u otros inhibidores de la beta lactamasa, ceftiofur, cefquinoma, etc. También, los antibióticos preferidos incluyen fluoroquinolonas, tales como, por ejemplo, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin y marbofloxacin, y antibióticos macrólidos tales como tilmicosina, tulatromicina, eritromicina, azitromicina, y sus sales farmacéuticamente aceptables y similares. Como alternativa, se podrían incluir reguladores del crecimiento de los insectos en combinación con los compuestos activos de la presente invención.

Las composiciones que se usan para tratar animales contienen un agente aglutinante soluble en agua seleccionado entre polivinilpirrolidona, que potencia la humectabilidad del fármaco, y por consiguiente, la tasa de disolución del fármaco en agua, y reduce la necesidad de usar disolventes orgánicos y agentes complejantes caros en la composición que pueden alterar negativamente la palatabilidad y la estabilidad de la composición. Al actuar simultáneamente como agente aglutinante y como potenciador de la tasa de solubilidad, el agente aglutinante soluble en agua en las composiciones de la presente invención ayuda también a permitir que el proceso de fabricación sea más eficaz cuando se compara con los métodos de la técnica anterior, ya que son necesarios menos calor y extrusión para obtener un producto con un perfil de tasa de solubilidad rápida. El agente aglutinante soluble en agua ayuda también al principio activo a disolverse en agua y, en algunos aspectos de la invención, facilita que de aproximadamente 80 a aproximadamente 95 % o más del principio activo se disuelva en los primeros 15 minutos. Por consiguiente, el tiempo que es necesario antes de que la composición pueda administrarse a un sujeto que lo necesita disminuye drásticamente. Se ha determinado también que las concentraciones terapéuticas del fármaco pueden mantenerse en agua durante más de 72 horas. Esta propiedad de las composiciones inventivas disminuye por tanto sustancialmente la frecuencia de sustitución del agua medicada para el tratamiento.

El agente aglutinante soluble en agua es polivinilpirrolidona, tal como polivinilpirrolidona K30. El agente aglutinante soluble en agua es preferentemente polivinilpirrolidona que tiene un valor K (viscosidad en solución acuosa con respecto a la del agua) de 25 a 35.

La cantidad del agente aglutinante soluble en agua incluido en las gamas de composiciones inventivas es de 0,5 a 5 % en peso. Preferentemente, la cantidad es de 2,5 a 3,5 % en peso de la composición, y más preferentemente de 2,5 a 3,0 % en peso de la composición. En una realización particular, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de entre 2,5 al 3,5 % en peso de la composición. En otra realización particular, la polivinilpirrolidona está presente en una cantidad de entre 2,5 al 3 % en peso de la composición.

Las composiciones de la invención incluyen también una carga o una mezcla de cargas. Las cargas aumentan el volumen a granel con el fin de que el producto final tenga el volumen adecuado para la manipulación del usuario. Los ejemplos no limitantes de cargas incluyen lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y/o sus mezclas. En algunas realizaciones particulares, la carga es lactosa.

La cantidad de la carga presente en la composición que se usa para tratar animales es de 40 a 80 % de la composición. En algunas realizaciones particulares, la carga está presente en cantidades de 50 a 75 % en peso de la composición. Otras realizaciones concretas incluyen la carga en cantidades de 65 a 70 % en peso de la composición. En una realización particular, la carga es lactosa presente en una cantidad de 50 a 75 % en peso de la composición. En otra realización particular, la lactosa está presente en una cantidad de 65 a 75 % en peso de la composición.

Se pueden añadir excipientes convencionales, tales como colorantes, cargas, diluyentes, tensioactivos, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes, antioxidantes, estabilizantes, así como otros ingredientes auxiliares farmacéuticamente aceptables y similares, y sus mezclas, a las formulaciones. Por ejemplo, las formulaciones pueden contener también excipientes comunes adicionales tales como aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tensioactivos, disolventes y sus mezclas. Un diluyente particular es lactosa anhidra. Otros diluyentes que son adecuados incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, sorbitol, almidón y fosfato de calcio. La cantidad de diluyente puede variar de aproximadamente 0 a aproximadamente el 40 % en peso. Un lubricante particular es estearato de magnesio, pero otros lubricantes adecuados pueden incluir, sin limitación, fosfato de calcio y/o fosfato de calcio dibásico. La cantidad del lubricante puede variar de aproximadamente 0 a aproximadamente el 5 % en peso. Un tensioactivo particular es polisorbato 80 (Tween 80), pero otros tensioactivos adecuados pueden incluir, sin limitación, laurilsulfato de sodio o sus mezclas. La cantidad del tensioactivo puede variar de aproximadamente 0 a aproximadamente el 10 % en peso de la composición, particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente el 10 % en peso de la composición, particularmente, de aproximadamente 1 a aproximadamente el 5 % de la

composición, y más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente el 3,5 % en peso.

En algunas realizaciones particulares, el agente humectante puede ser carbopol, dodecilsulfato sódico, laurilsulfato de sodio o una mezcla de los mismos. La cantidad del agente humectante puede variar de aproximadamente 0 a aproximadamente el 10 % en peso de la composición, particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente el 5 % de la composición, y más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente el 3,5 % en peso.

Se pueden añadir a la composición otros ingredientes inertes opcionales, según se desee. Dichos ingredientes pueden incluir conservantes, antioxidantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes y aromatizantes. Los conservantes ilustrativos incluyen p-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno) y p-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno). Los antioxidantes ilustrativos incluyen hidroanisol butilado y monotioglicerol de sodio. Los estabilizantes ilustrativos para su uso en la presente invención incluyen, para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, BHT o ácido cítrico. Un estabilizante concreto para prevenir la degradación de cualquiera de los principios activos en las formulaciones de la presente invención es BHT, presente en una concentración entre 0,01 % (p/p) y 0,05 % (p/p). Los estabilizantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácido fumárico, ácido málico y ácido tartárico. Los edulcorantes ilustrativos incluyen manitol, lactosa, sacarosa y dextrosa.

En otros aspectos, se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de dolencias susceptibles a florfenicol, incluyendo disolver una cantidad suficiente de la composición descrita en el presente documento en agua, y administrar la solución resultante a un sujeto que lo necesita, como parte de un líquido que se va a ingerir por el sujeto, por ejemplo, se puede añadir la formulación en el sistema de agua potable de los sujetos para administrar el tratamiento y la dosis terapéutica.

La cantidad administrada a un sujeto que lo necesita es una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la solución de florfenicol resultante de la introducción del compuesto en agua. En la mayoría de aspectos de la presente realización, la cantidad del compuesto añadida al agua es una cantidad que es suficiente para llevar la concentración de florfenicol en el agua potable a entre 0,01 mg/ml a 0,2 mg/ml. Preferentemente, la concentración será de $0,1 \pm 0,09$ mg/ml en el agua potable a granel, y una concentración de aproximadamente $13,5 \pm 0,1$ mg/ml cuando las soluciones acuosas se usan en una relación de mezcla del dosificador típico de 1:128 galones (1:484,5 litros). Dependiendo de la dolencia que se trate y del tipo, tamaño, peso, etc., del animal tratado, se contempla que los periodos adecuados de tratamiento variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 días, o más, si es necesario, utilizando los compuestos en el agua potable a las concentraciones mencionadas anteriormente. Como apreciarán las personas normalmente expertas en la técnica, los animales beberán el agua tratada a voluntad. Se contempla sin embargo que se administrarán suficientes cantidades del florfenicol a los animales que lo necesitan cuando esté disponible para beber durante los periodos mencionados anteriormente.

Las composiciones para su uso en la presente pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador, tal como un kit homologado por la FDA, que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el compuesto en la forma de un polvo estable, gránulos, comprimidos de disolución rápida o aglomerados que contienen el principio activo. El envase puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase puede consistir también en una bolsa biodegradable soluble lista para el uso, sellada mediante una lámina de plástico metalizado. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de una notificación asociada con el recipiente en la forma indicada por un organismo gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuya notificación refleja la aprobación por el organismo de la forma de las composiciones para la administración veterinaria o a seres humanos. Dicha notificación, por ejemplo, puede ser, el etiquetado homologado por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos de prescripción médica o un prospecto del producto homologado.

Un método ilustrativo para preparar los gránulos puede conseguirse mezclando en seco florfenicol y un aditivo preferido tal como lactosa, y posteriormente conseguir la granulación en húmedo con una solución de PVP30 en agua purificada. Los gránulos a continuación se secan en un horno a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 3 horas. A continuación, los gránulos se molieron y cribaron usando un tamiz de acero inoxidable hasta que las partículas estuvieron por debajo de 0,595 mm (malla 30).

Un método ilustrativo para preparar un polvo mezclado puede conseguirse cribando el florfenicol y un diluyente preferido a través de un tamiz de acero inoxidable hasta que las partículas estuvieron por debajo de 0,595 mm (malla 30), y posteriormente mezclando en seco los dos componentes.

Las personas normalmente expertas en la técnica entenderán que otros sistemas de administración, tales como los comprimidos que se comprimen en forma de pastillas, aglomerados, etc., pueden prepararse usando técnicas bien conocidas en la materia sin experimentación innecesaria.

El desarrollo de una forma farmacéutica sólida soluble que se puede añadir directamente al agua potable con un perfil de tasa de solubilidad rápida introducirá algunas ventajas para los usuarios en el campo. Por ejemplo, una formulación de forma farmacéutica sólida soluble superaría los problemas de eliminación/almacenamiento asociado

con el elevado volumen de disolventes orgánicos, y eliminaría prácticamente los problemas de estabilidad que se pueden producir con productos líquidos y mejorará los problemas de palatabilidad asociados con altos niveles de disolventes orgánicos. Por otra parte, Dichas formulaciones para la adición directa en el agua potable representan una ventaja significativa debido a que facilitan la administración del producto a múltiples animales.

5

Ejemplos

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar determinadas realizaciones de la presente invención y no se pretende, ni se considera, que limiten su alcance de ninguna manera.

10

Para determinar el perfil de solubilidad de diferentes formulaciones, se llevó a cabo la disolución utilizando un aparato USP 2 con agitación de paletas a 50 rpm. El medio de disolución era agua Milli-Q mantenida a una temperatura de 25 °C. Las formulaciones se añadieron directamente al agua en la cantidad correcta para conseguir una concentración final de 0,1 mg/ml de florfenicol. Se retiraron alícuotas de la solución resultante y se analizaron utilizando tanto espectrofotometría de UV-VIS como HPLC, esta última para excluir la contribución del excipiente o la degradación del florfenicol. Para el análisis de HPLC, se usó una fase móvil orgánica/acuosas para la separación en una columna C18 de fase inversa. Se llevó a cabo la detección mediante espectrometría de absorción UV. Se calculó el porcentaje disuelto frente a un estándar de referencia externo preparado a la concentración nominal del analito.

15

20

Ejemplo 1

Se analizó florfenicol puro a título comparativo para evaluar la eficacia de la formulación. Tal como se ilustra en la Figura 1, se disolvió solo un 25 % de florfenicol puro en 15 minutos y se disolvió aproximadamente un 43 % en 60 minutos.

25

Como ejemplo inventivo, se preparó florfenicol formulado como gránulos solubles utilizando un 3 % en peso de PVP30 y 47 % en peso de lactosa. Se mezclaron en seco florfenicol y lactosa, y se consiguió una granulación en seco con una solución de PVP30 en agua purificada. Los gránulos se secaron en un horno a 50 °C durante 3 horas. Los gránulos se trituraron y cribaron usando un tamiz de acero inoxidable hasta que las partículas estuvieron por debajo de malla 30. La Figura 1 demuestra que el florfenicol de la presente composición inventiva se disolvió al menos un 80 % en 15 minutos y se disolvió aproximadamente un 100 % en 30 minutos.

30

También a fines comparativos, florfenicol se mezcló en seco con lactosa sin el uso de PVP. Como se muestra en la Figura 1, el florfenicol de la presente composición comparativa se solubilizó aproximadamente un 35 % en los primeros 15 minutos, y se solubilizó aproximadamente un 100 % en 60 minutos.

35

De acuerdo con la presente invención, la composición de la formulación que incluye un agente aglutinante soluble en agua aumentó la tasa de disolución del florfenicol, y permitió una disolución prácticamente completa en 15 minutos tras la adición a agua.

40

Ejemplo 2

Se analizó PVP30 para determinar su papel en la acción como agente de potenciación de la solubilidad para el principio activo florfenicol. Se determinaron los perfiles de la tasa de solubilidad para florfenicol en presencia de porcentajes variables de PVP30. En las Figuras 2, 3 y 4, se notifica la solubilidad del fármaco florfenicol frente a porcentajes variables de PVP30 en diferentes formulaciones en diferentes momentos. Todas las formulaciones descritas en estas Figuras se prepararon como gránulos solubles de la misma manera descrita en el Ejemplo 1.

45

Como se ilustra en las Figuras 2, 3 y 4, el porcentaje de florfenicol en solución después de 3, 5 y 15 minutos fue el mayor cuando PVP30 estuvo presente en una cantidad de aproximadamente 3,0 % en peso de la composición. La observación adicional indicó que el porcentaje de florfenicol en solución después de 3, 5 y 15 minutos fue el mayor cuando PVP30 estaba presente en una cantidad de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,5 % en peso de la composición.

50

55

Ejemplo 3

El papel del PVP como potenciador del perfil de solubilidad preferida se demostró comparando el PVP con diferentes agentes de unión solubles en agua.

60

Como se muestra en la Figura 5, La muestra 1 muestra el perfil de la tasa de solubilidad para los gránulos formulados con una solución aglutinante que contiene 50 % p/p de florfenicol, 47 % p/p de lactosa y 3 % p/p de PVP30. La muestra 2 muestra el perfil de la tasa de solubilidad para los gránulos formulados con una solución aglutinante que contiene 50 % en peso de florfenicol, 45 % en peso de lactosa, y 5 % en peso de sacarosa. La muestra 3 muestra el perfil de la tasa de solubilidad para los gránulos formulados con una solución aglutinante que contiene 50 % en peso de florfenicol, 47 % en peso de lactosa, y 3 % en peso de Carbopol 940. La muestra 4

65

muestra el perfil de la tasa de solubilidad para los gránulos formulados con una solución aglutinante que contiene 50 % en peso de florfenicol, 47 % en peso de lactosa, y 3 % en peso de hidroxipropilcelulosa. La muestra 5 muestra el perfil de la tasa de solubilidad para el florfenicol puro.

5 Las composiciones de las muestras se resumen a continuación.

Composición (% en p/p)						
	FFC	PVP30	Lactosa	Sacarosa	Carbopol 940	HPMC
Muestra 1	50	3	47	-	-	-
Muestra 2	50	-	45	5	-	-
Muestra 3	50	-	47	-	3	-
Muestra 4	50	-	47	-	-	3
Muestra 5	100	-	-	-	-	-

10 La Figura 5 demuestra que la composición de la muestra 1 que tiene el agente aglutinante soluble en agua OVP preferido disminuye el tiempo que es necesario para disolver el florfenicol en agua, en comparación con las composiciones de las muestras 2, 3, 4 y 5. La Figura 5 demuestra también que las composiciones de las muestras 2, 3, y 4 que tienen un agente aglutinante soluble en agua comprendido en el ámbito de la presente invención disminuye también el tiempo que es necesario para disolver el florfenicol en agua, aunque sea que el tiempo es más largo que cuando se emplea el agente aglutinante soluble en agua PVP preferido.

15 **Ejemplo 4**

Se analizó PVP30 para determinar su papel en la acción como un agente potenciador de la solubilidad para el principio activo florfenicol en presencia de Tween 80 como un tensioactivo.

20 Se preparó el Ejemplo 4 como gránulos solubles de la misma manera descrita en el Ejemplo 1 añadiendo Tween 80 a la solución de unión PVP30. Los estudios de solubilidad sobre esta formulación han demostrado que el 100 % de florfenicol se disolvió en 15 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Composición de florfenicol basada en una forma farmacéutica sólida soluble, que comprende:

- 5 i) del 20 al 60 % en peso de florfenicol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 ii) del 0,5 al 5,0 % en peso de un agente aglutinante soluble en agua seleccionado entre polivinilpirrolidona y
 iii) del 40 al 80 % en peso de una carga;

10 para su uso como medicamento antibiótico en sistemas de agua potable para animales, en donde el animal es un animal no acuático.

2. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el animal es un suido, un ave de corral o un bóvido.

15 3. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de polivinilpirrolidona es del 2,5 al 3,5 % en peso de la composición.

4. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la carga es lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y/o una mezcla de los mismos.

20 5. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la carga es del 65 al 70 % en peso de la composición.

25 6. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un tensioactivo seleccionado entre polisorbato 80 (Tween 80), lauril sulfato de sodio o una de sus mezclas.

7. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un agente humectante.

30 8. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la concentración de florfenicol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables cuando se disuelve en agua es de 0,01 mg/ml a 0,2 mg.

9. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que el agente aglutinante soluble en agua es polivinilpirrolidona, que tiene un valor K de 25 a 35.

35 10. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la composición de florfenicol basada en la forma farmacéutica sólida soluble antes de la premezcla con agua comprende:

- 40 a) del 25 al 50 % en peso de florfenicol;
 b) del 2,5 al 3,5 % en peso de polivinilpirrolidona; y
 c) del 50 al 75 % en peso de lactosa, y

la concentración del florfenicol en el agua tras la premezcla es de 0,01 mg/ml a 0,2 mg/ml.

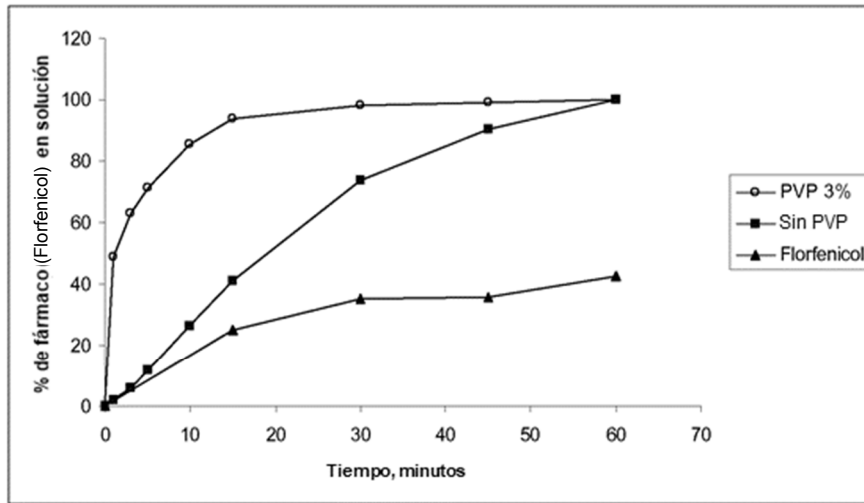


FIGURA 1

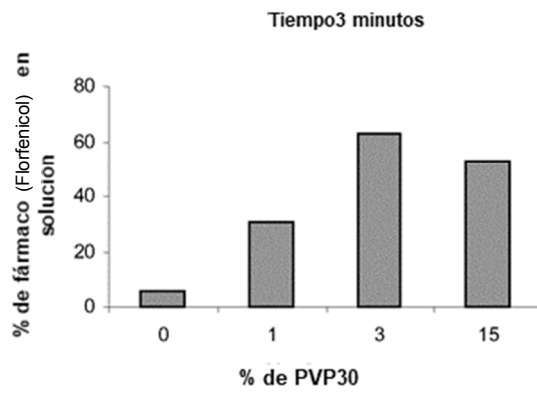


FIGURA 2

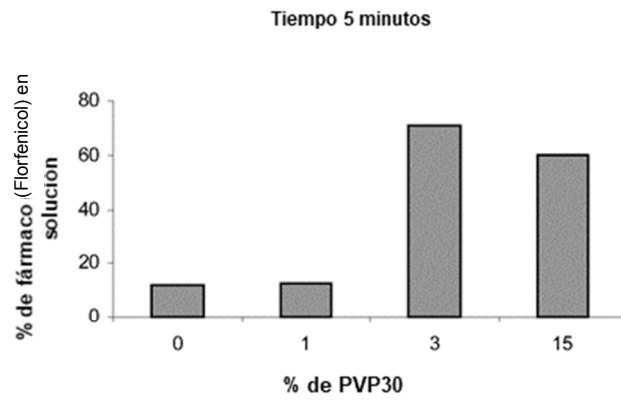


FIGURA3

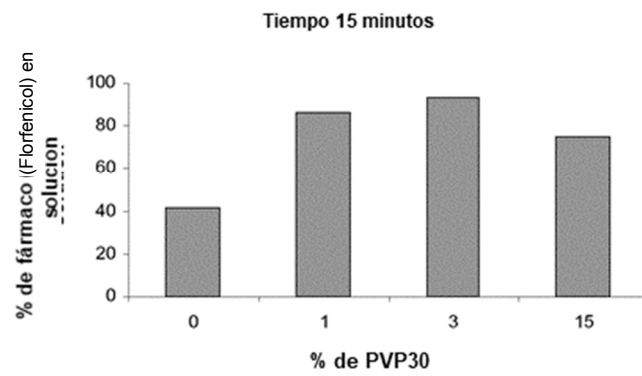


FIGURA4

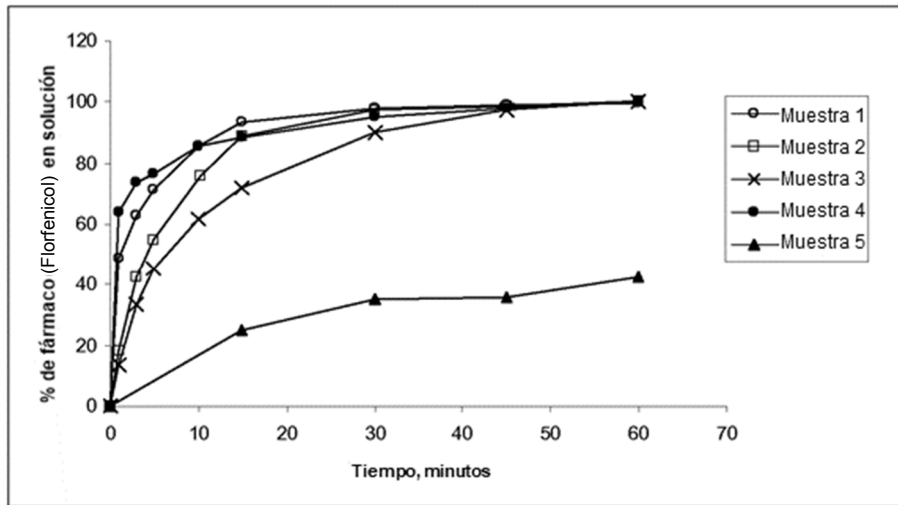


FIGURA 5