

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 328**

51 Int. Cl.:

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013** **PCT/NZ2013/000241**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14098624**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013** **E 13864736 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 2934524**

54 Título: **Formulaciones inyectables veterinarias de penetamato**

30 Prioridad:

20.12.2012 NZ 60500512

13.09.2013 NZ 61548513

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2019

73 Titular/es:

ALLEVA ANIMAL HEALTH LIMITED (100.0%)
15 Calman Place Birkenhead
Auckland 0626, NZ

72 Inventor/es:

ALANY, RAID y
HOLMES, ROBERT WILLIAM LACHLAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 729 328 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

Formulaciones inyectables veterinarias de penetamato

Campo

5 Esta invención se refiere a antibióticos y, en particular, a formulaciones inyectables adecuadas para uso en el tratamiento de ganado lechero en lactancia.

Antecedentes

10 Existe una amplia variedad de infecciones bacterianas, que pueden infectar al ganado doméstico. De particular importancia son aquellas infecciones que se sabe que causan mastitis en el ganado lechero en lactancia. Para combatir estas infecciones, los granjeros pueden tratarlas con un antibiótico indicado para el organismo infeccioso en particular.

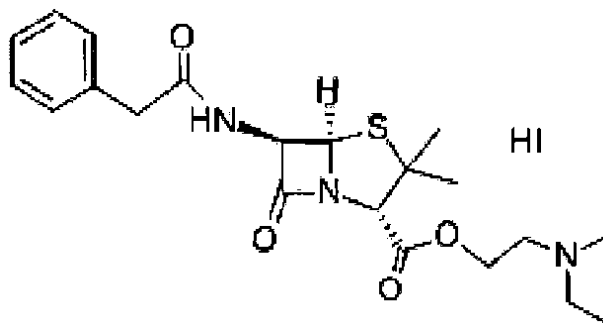
Se pueden utilizar varios antibióticos para este propósito, siendo particularmente preferidos los antibióticos beta-lactámicos.

Los antibióticos beta-lactámicos incluyen derivados de penicilina (penams), cefalosporinas (cefemas), monobactams y carbapenems.

15 El hidroyoduro de penetamato [CAS no. 808-71-9] (Nombre IUPAC: 2-(dietilamino)etil (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(2-fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato), es un éster de bencilpenicilina. Cada gramo es equivalente a 1 millón de unidades internacionales (UI) de bencilpenicilina (penicilina G).

20 Fue reconocido por primera vez en 1948 y desarrollado comercialmente en la década de 1950 (Documento de patente GB759603 - "Method for the production of esters of penicillin", 1956; Jensen, KA, Dragsted, P.J., Kaier, EJ y Fredericksen, E.: "Leocillin (Benzyl Penicillin-Diethylaminoethylester Hydriodide)," Acta Path. et microbiol.Scand., 28:407, 1951). Otros documentos de patente, como US4446144, US4882325 y GB2084572 describen una formulación de inyección veterinaria de hidroyoduro de penetamato.

Es particularmente preferido para uso en el tratamiento de mastitis gram positiva, infecciones respiratorias, pododermatitis infecciosa y mastitis subaguda.



25 Las propiedades ventajosas del hidroyoduro de penetamato es que es una sal lipofílica de una base débil y, tras la inyección, una alta proporción estará presente en el plasma y el tejido en una forma no ionizada. Debido a esta propiedad particular, el hidroyoduro de penetamato tiene una capacidad especial para difundirse a través de las membranas celulares, endotelios y barreras tisulares, al sitio de la infección, donde se hidroliza a bencilpenicilina activa. Los niveles de penicilina en la leche después de la inyección de hidroyoduro de penetamato son aproximadamente 10 veces más altos que los niveles posteriores a la inyección de otras preparaciones de bencilpenicilina en una dosis equivalente.

Estas propiedades indican que este producto es especialmente adecuado para su uso en el tratamiento sistémico de la mastitis aguda y subaguda.

35 Aunque el hidroyoduro de penetamato es un fármaco de elección para combatir infecciones bacterianas en ganado, no es un producto fácil de administrar para el veterinario o el granjero. Debido a que no es estable cuando se mezcla con agua, se suministra en un frasco que contiene 5 o 10 gramos de hidroyoduro de penetamato como un polvo estéril blanzuzco para reconstitución.

40 La dosificación del producto es típicamente 10-15 mg/kg de peso corporal por día, con la dosis repetida durante 1 a 5 días dependiendo de la condición a tratar. La dosis se inyecta por vía subcutánea o intramuscular. Una dosis de 10 mg de polvo de hidroyoduro de penetamato se administraría suspendida en 30 ml de agua. Esto daría lugar a una suspensión que contiene 333 mg/ml o 33,3% p/v.

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

- 5 En Nueva Zelanda, el período de retención de carne para los animales tratados con hidroyoduro de penetamato es de 7 días, mientras que la leche del ganado tratado debe desecharse no menos de 48 horas después del último tratamiento de una dosis diaria de 5 g y 60 horas después del último tratamiento de 10 g seguido de dos dosis diarias de un tratamiento de 5 g.

Los ejemplos comerciales de inyección de hidroyoduro de penetamato incluyen:

- INGEL-MAMYZIN® polvo + disolvente para inyección,
- 10 MAMYZIN® P polvo + disolvente para inyección,
MAMYZIN® Parenteral polvo + disolvente para inyección,
MAMYZIN® 5 polvo + disolvente para inyección,
MAMYZIN® 10 polvo + disolvente para inyección,
MAMYZIN® Veterinario polvo + disolvente para inyección,
- 15 PENETAVET® polvo + disolvente para inyección,
(todos de Boehringer Ingelheim, ver www.mamvzin.com);
PENETHAJECT® (Bayer Barmac);
MASTIVET™ PARENTAL (Divasa Farmavic);
YODIMASPEN™ (Laboratorios Calier).
- 20 Para usar cualquiera de estos productos, el granjero o veterinario debe seguir este procedimiento:
1. Insertar la aguja de una jeringa a través del tapón del agua para el vial de inyección
 2. Utilizar la jeringa para sacar el agua
 3. Recoger el vial que contiene el polvo de hidroyoduro de penetamato
 4. Insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del vial
 5. Extraer el agua de la jeringa dentro el vial
 6. Sacar la jeringa del vial
 7. Agitar vigorosamente el vial para dispersar el polvo a través del agua
 8. Volver a insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del vial
 9. Extraer del vial la dosis requerida de la suspensión de hidroyoduro de penetamato ahora mezclada
 10. Aplicar el tratamiento al animal

Como se apreciará, esta es una tarea que lleva tiempo. También es una tarea que requiere que el usuario sea muy adepto a usar la jeringa para transferir el agua para inyección. El hecho de que se debe mezclar antes de usar, a menudo en un entorno de rural, significa que también hay mayor posibilidad de mezclar el polvo incorrectamente.

- 35 Por lo tanto, existe una necesidad significativa de una formulación simple de hidroyoduro de penetamato lista para usar. Con el término "lista para usar" se indica que no se necesitan otros aditivos o pasos de reconstitución, solo que se puede agitar antes de administrarse. A lo largo de los años, se han realizado varios intentos para entregar una formulación mejorada de penetamato, incluyendo formulaciones que están listas para inyectar en lugar de depender de la reconstitución. Sorprendentemente, y a pesar del hecho de que el penetamato ha estado disponible durante casi 60 años, ninguno de estos intentos ha tenido algún éxito.

40 **Objeto de la Invención**

Es un objeto de la invención proporcionar formulaciones inyectables veterinarias que mejoren algunas de las desventajas y limitaciones de la técnica conocida o al menos proporcionen una opción útil al público.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una formulación de suspensión veterinaria inyectable que comprende penetamato o una sal del mismo y un portador sustancialmente libre de agua que comprende dietilenglicol monoetil éter y/o solketal. Preferiblemente, se trata de una formulación en suspensión de penetamato lista para usar que consiste en hidroyoduro de penetamato en un aceite biocompatible o un disolvente orgánico (o una combinación de los mismos), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para inyección intramuscular en animales domésticos, en particular ganado.

Preferiblemente el aceite biocompatible es un aceite vegetal.

La mejora con respecto a la técnica anterior se relaciona con el hecho de que la formulación está lista para usar sin preparación adicional, además de agitarse para lograr una resuspensión adecuada. Por lo tanto, la formulación se puede suministrar en un recipiente sellado, como un vial, lo que permite agitarlo fácilmente antes de su uso. Una suspensión farmacéutica es una dispersión gruesa en la que una fase interna se dispersa uniformemente a lo largo de una fase externa. La fase interna consiste en partículas sólidas insolubles que tienen un rango específico de tamaño que se mantiene uniformemente en toda la fase externa con la ayuda de un solo agente de suspensión o una combinación de los mismos.

La formulación de la suspensión de penetamato lista para usar se basa en el uso de un aceite biocompatible o un disolvente orgánico como la fase externa.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una formulación en suspensión lista para usar de penetamato o una sal del mismo, y un portador sustancialmente libre de agua que consiste predominantemente en un aceite biocompatible o dietilenglicol monoetil éter y/o solketal (o una combinación de los mismos).

Preferiblemente, la formulación es adecuada para inyección intramuscular en animales domésticos, y, en particular, en ganado.

Preferiblemente, el aceite biocompatible se selecciona del grupo que comprende: aceite de canola, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de girasol, triglicéridos (que son ésteres de ácidos grasos de cadena larga de (a) compuestos de glicerol o (b) compuestos trihidroxi, dihidroxi, monohidroxi o incluso polihidroxi), y mezclas de triglicéridos y ácidos grasos (tal como MIGLYOL®, Cremer).

Preferiblemente, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que comprende: dietilenglicol monoetil éter (abreviado como DGME), Solketal (nombre IUPAC: (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metanol).

Preferiblemente la formulación contiene un tensioactivo.

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona entre ésteres de sorbitano, ésteres de sorbitano polioxetilados, estearato de polietilenglicol y lecitina.

Preferiblemente, la formulación inyectable también incluye un eliminador de humedad.

Preferiblemente, la formulación se proporciona en viales listos para usar.

Opcionalmente, la formulación puede incluir otros activos. Preferiblemente éstos son solubles en el portador.

Más preferiblemente, los otros activos incluyen analgésicos.

Preferiblemente, el analgésico se selecciona entre flunixin, ácido tolfenámico, carprofeno, meloxicam, metamizol y ketoprofeno (nombre IUPAC: ácido (RS)-2-(3-benzoilfenil)propanoico). Preferiblemente, el analgésico es ketoprofeno.

Descripción de la(s) realización(es) preferida(s)

La siguiente descripción describirá la invención en relación con realizaciones preferidas de la invención, a saber, formulaciones inyectables veterinarias.

La invención no está limitada en modo alguno a estas realizaciones preferidas ya que solamente ejemplifican la invención, y las posibles variaciones y modificaciones serían fácilmente evidentes sin apartarse del alcance de la invención.

Los constituyentes preferidos de la invención se enumeran en la Tabla I:

Tabla I: Constituyentes preferidos en la suspensión de hidroyoduro de penetamato		
Constitución	Propósito	Concentración preferida (p/v)
Hidroyoduro de penetamato	Ingrediente activo	10-70%
Vehículo/s disolvente/s oleaginoso/s u orgánico/s	Portador para las partículas de hidroyoduro de penetamato	20-90%
Vehículo/s miscible/s orgánico/s	Portador para las partículas de hidroyoduro de penetamato	0-20%
Tensioactivo/ s	Bajar la tensión de superficie del líquido una vez inyectado	0-20%
Tampón/es	Estabilizar la suspensión a un intervalo de pH deseado	0-5%
Agente/s de suspensión	Formar película alrededor de la partícula y reducir la atracción interpartículas de modo de impartir viscosidad a la solución	0-10%
Agente/s humectante/s	Ayudar a dispersar los sólidos en la fase líquida continua	0-10%
Agente/s floculante/s	Flocular las partículas del fármaco de penetamato	0-10%
Espesante/s	Incrementar la viscosidad de la suspensión	0-5%
Modificador/es de superficie	Adsorbido/s sobre superficie de activo ingrediente para ayudar a evitar la aglomeración de partículas	0-5%
Eliminador/es de humedad	Absorber cualquier agua residual	0-5%
Agentes osmóticos	Ajustar la presión osmótica comparable al fluido biológico	0-5%
Anestésico/s local/es	Reducir cualquier dolor asociado con la inyección	0-5%
Conservante/s	Evitar el crecimiento microbiano	0-5%
Antioxidante/s	Inhibir la oxidación de hidroyoduro de penetamato en la formulación	0-1%

También se prefiere que el agua esté esencialmente ausente de la formulación.

La invención demuestra que se logra una formulación significativamente más estable cuando el hidroyoduro de penetamato se formula como una suspensión líquida en la que el agua está esencialmente ausente.

- 5 Debido a la inherente solubilidad en agua del penetamato, también ha sido posible formular una suspensión líquida en la que existe una diferencia mínima entre la farmacocinética de las suspensiones reconstituibles acuosas existentes comercializadas (como MAMYZIN®, Boehringer Ingelheim; PENETHAJECT®, Bayer BOMAC) y la suspensión lista para usar que es el objeto de esta invención.

- 10 Sorprendentemente, los estudios realizados en el desarrollo de la invención también han demostrado que es posible incluir el hidroyoduro de penetamato en una suspensión lista para usar a un nivel al menos tan concentrado como la concentración de 333 mg/ml de la suspensión reconstituible acuosa comercializada existente en su estado mixto.

Aún más sorprendentemente, se ha comprobado que es posible formular una suspensión de hidroyoduro de penetamato en la que solo se utilizan disolventes orgánicos como vehículo.

- 15 La composición incluye preferiblemente hidroyoduro de penetamato micronizado a un tamaño de partícula de 0-5 micrones. También puede incluir varios excipientes alternativos, en particular los que se muestran en la Tabla II:

Tabla II : Ejemplos de constituyentes	
Constituyente	Ejemplo
Ingrediente activo	Hidroyoduro de penetamato
Vehículo/s oleaginoso/s	Un aceite biocompatible de origen vegetal, animal o sintético. Preferiblemente se selecciona entre aceites tales como aceite de canola, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de girasol. Triglicéridos, que son ésteres de glicerol de ácidos grasos de cadena larga, o mezclas de triglicéridos y ácidos grasos (como MIGLYOL®). Los compuestos trihidroxi, dihidroxi, monohidroxi o incluso polihidroxi pueden sustituir al glicerol.
Vehículo/s disolvente/s orgánico/s	DGMEE, Solketal, propilenglicol
Vehículo/s orgánico/s miscible/s en aceite	Triglicéridos caprílicos/cápricos (por ejemplo, CRODOMOL® GTCC, Croda), miristato de isopropilo, alcohol, glicerina, polietilenglicol y polipropilenglicol
Tensioactivo/s	Lecitina, ésteres de sorbitano, ésteres de sorbitano polioxietilados, estearato de polietilenglicol
Tampón/Tampones	Tales como agentes tamponantes de citrato y fosfato
Agente/s de suspensión	Tales como gomas (p. ej., acacia, carragenina, alginatos y tragacanto), celulósicos (p. ej., metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina) y arcillas (p. ej., bentonita y aluminio de magnesio coloidal)
Agente/s humectante/s	Lecitina, aniónica (p. ej., docusato de sodio y laurilsulfato de sodio) y no iónica (polisorbatos, polioxámeros, octoxinol-9)
Agente/s floculante/s	Tales como ésteres de sorbitano, ésteres de sorbitano polioxietilado
Espesante/s	Tales como gelatina, cera de abejas, aceites hidrogenados, 12-hidroxiestearina, estearato de aluminio, lactosa, gomas naturales y derivados de celulosa (tal como los enumerados anteriormente como agentes de suspensión)
Modificador/es de superficie	Tal como gelatina, caseína, lecitina, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres de polietileno, polioxietileno, aceite de polietileno, éter de polietileno, polietileno, éter de polietileno, aceite de polietileno, éter de polietileno, ésteres, polietilenglicoles, polioxietilenestearatos, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio de magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico, y polivinilpirrolidona
Eliminador/es de humedad	Tal como la polivinilpirrolidona reticulada (CL-PVP o crospovidona USP/NF (p.ej., POLYPLASDONE® XL y XL-10, Ashland), celulosas y materiales celulósicos, tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio, fuentes de grado alimentario de celulosa α y amorfa (por ejemplo, REXCEL®) y celulosa en polvo, sílice, fosfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio), croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL®, FMC), y similares.
Agente/s osmótico/s	Tal como cloruro de sodio, sulfato de sodio, dextrosa, manitol y glicerol
Anestésico/s local/es	Lidocaína, bupivacaína, tetracaína, procaína, mepivacaína
Conservante/s	Tal como metil y propil parabeno, alcohol bencílico, clorobutanol y timerosal, se pueden agregar
Antioxidante/s	Tal como derivados de ácido ascórbico (p.ej., ácido ascórbico, ácido eritórbico, ascorbato de sodio), derivados de tiol (p.ej., tioglicerol, cisteína, acetilcisteína, cistina, ditioeritritol,

Tabla II : Ejemplos de constituyentes

Constituyente	Ejemplo
	ditiotreitol, glutatona), tocoferoles, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), sales de ácido sulfuroso (por ejemplo, sulfato de sodio, bisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetona, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio y tiosulfato de sodio), ácido nordihidroguaiarético

El agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0,01% (p/v) a alrededor de 1% (p/v) en base al volumen total de la formulación. Más típicamente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0,01% (p/v) a alrededor de 0,5% (p/v), alrededor de 0,01% (p/v) a alrededor de 0,1% (p/v), o alrededor de 0,05% (p/v) a alrededor de 0,2% (p/v). Preferiblemente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0,05% p/v. Ventajosamente, el agente humectante o dispersante puede comprender lecitina (tal como PHOSPHOLIPON® 90H, Lipoid). En una realización, PHOSPHOLIPON® 90H puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0,01% a alrededor de 0,10% p/v, e incluso en forma más ventajosa, alrededor de 0,05% p/v.

- 5 Los coloides hidrofílicos, como las lecitinas, recubren partículas de fármacos hidrofóbicos (en este caso, el hidroyoduro de penetamato) en una o más de una capa. Esto proporciona hidrofiliidad a las partículas del fármaco y facilita la humectación. Esto ayuda a la desfloculación de la suspensión porque se reduce la fuerza de atracción entre las partículas.

- 15 En una realización particularmente preferida, el PHOSPHOLIPON®, junto con el éster de sorbitano polioxietilado (TWEEN®, Croda) y el citrato de sodio se mezclan con el hidroyoduro de penetamato antes de la incorporación en la solución del portador líquido. Mediante tal inclusión en el sitio de fabricación de los ingredientes farmacéuticos activos (API, por su versión en inglés) se puede simplificar mucho el procesamiento adicional en una instalación de formulación.

Los constituyentes de una formulación de suspensión oleosa preferida se enumeran en la Tabla III

Tabla III: Constituyentes de la formulación preferida		
Constituyente	Propósito	Concentración
Hidroyoduro de penetamato	Ingrediente activo	10-70%
Lecitina (p.ej., PHOPHOLIPON® E80)	Tensioactivo	<1%
Éster de sorbitano polioxietilado (por ejemplo, TWEEN® 80) () o éster de sorbitano (SPAN®, Croda)	Tensioactivo	1%
Dióxido de silicio (p.ej., AEROSIL® 200)	Agentes tixotrópicos	<1%
Citrato de sodio	Conservante	0-5%
Ácido cítrico	Tampón	0-5%
Propilenglicol	Disolvente	0-30%
Metilparabeno o alcohol bencílico	Conservante	0-5%
BHT/BHA	Antioxidante	0-1%
Triglicérido caprílico/cáprico (p.ej. MIGLYOL® 812 y/o 840)	Portador	20-90%

- 20 En esta realización, el vehículo de aceite biocompatible comprende MIGLYOL® 812, un triglicérido caprílico/caprílico. Un ejemplo de un portador alternativo es CRODAMOL® GTCC, suministrado por Croda Health Care.

Una realización adicional y más simple incluiría penetamato, lecitina, éster de sorbitano polioxietilado (TWEEN®) y ácido cítrico.

- 25 Los constituyentes de una formulación de suspensión de disolvente orgánico preferida se enumeran en la Tabla IV

Tabla IV: Constituyentes de la formulación preferida		
Constituyente	Propósito	Concentración
Hidroyoduro de penetamato	Ingrediente activo	10-70%
Lecitina (PHOSPHOLIPON® E80)	Tensioactivo	<1%

Tabla IV: Constituyentes de la formulación preferida		
Constituyente	Propósito	Concentración
Éster de sorbitano polioxietilado (por ejemplo, TWEEN® 80) o éster de sorbitano (SPAN®)	Tensioactivo	1%
Dióxido de silicio (AEROSIL® 200)	Agentes tixotrópicos	<1%
Citrato de sodio	Conservante	0-5%
Ácido cítrico	Tampón	0-5%
Metilparabeno y alcohol bencílico	Conservante	0-5%
BHT/BHA	Antioxidante	0-1%
Solketal y/o DGME	Portador	20-90%

Método de Fabricación:

La suspensión de la presente invención se puede preparar mediante cualquier método conocido en la técnica para la preparación de suspensiones inyectables. Todos estos métodos implican que el ingrediente activo está presente en una forma sólida adecuada y su suspensión en un vehículo líquido. Sin embargo, si la formulación contiene lecitina (como PHOSPHOLIPON®), la lecitina se puede agregar al hidroyoduro de penetamato como un polvo seco o mediante una etapa de calentamiento y enfriamiento.

Se debe utilizar una instalación de fabricación adecuada para producir productos estériles si se está produciendo esta composición como un inyectable para uso comercial. Además, todo el equipo de fabricación y los componentes del embalaje deben esterilizarse al realizar la suspensión para administración por inyección.

En la presente invención, es conveniente tener la menor cantidad de agua posible en la formulación. La presencia de agua puede reducir la vida útil de la formulación.

Se pueden usar varios métodos de procesamiento alternativos para preparar la formulación. Por ejemplo:

Método 1

1. Mezclar hidroyoduro de penetamato, lecitina (PHOSPHOLIPON®), ácido citrato de sodio, éster de sorbitano polioxietilado (TWEEN®) o éster de sorbitano (SPAN®) en el polvo seco estéril
2. Colocar un volumen del aceite o disolvente portador (a saber, dietilenglicol monoetil éter y/o solketal) en un recipiente
3. Añadir la mezcla de hidroyoduro de penetamato
4. Mezclar bien y homogeneizar
5. Poner en botellas estériles
6. Sellar la tapa y etiquetar
7. Opcionalmente esterilizar por rayos gamma

Método 2:

1. Mezclar todos los excipientes en el aceite o disolvente portador (a saber, dietilenglicol monoetil éter y/o solketal), y usar calor si es necesario
2. Filtrar en recipiente estéril
3. Dejar enfriar
4. Añadir hidroyoduro de penetamato estéril, mezclar, homogeneizar y Poner en botellas estériles. Sellar la tapa y etiquetar
5. Opcionalmente esterilizar por rayos gamma

Método 3: (no incluido en el alcance de las reivindicaciones)

1. Colocar un volumen de aceite en un recipiente
2. Calentar por encima de 100°C
3. Añadir la lecitina (PHOSPHOLIPON®) y agitar hasta que se disuelva
- 5 4. Dejar enfriar
5. Añadir y mezclar el éster de sorbitano polioxietilado (TWEEN®) o el éster de sorbitano (SPAN®)
6. Añadir el hidroyoduro de penetamato
7. Mezclar bien y homogeneizar
8. Poner en botellas estériles
- 10 9. Sellar la tapa y etiquetar
10. Opcionalmente esterilizar por rayos gamma.

Desarrollo de la formulación

Desarrollo de la formulación para suspensiones de penetamato.

- 15 Se intentó formular un hidroyoduro de penetamato como una suspensión en disolventes oleosos. Los lotes de ensayo se realizaron con los siguientes aceites: triglicéridos de cadena media (triglicéridos caprílicos/cápricos, CRODAMOL® GTCC), MIGLYOL® 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol), triacetato de glicerol, etileato y benzoato de bencilo. Se añadió metilparabeno como conservante. Se añadieron tensioactivos como lecitina de huevo, éster de sorbitano polioxietilado (TWEEN® 80) y/o éster de sorbitano (SPAN® 80) como dispersante (s). Se incluyó alcohol bencílico o propilenglicol en algunos de los lotes como co-disolvente. Se añadieron aproximadamente 16,7 g de penetamato a 50
- 20 ml de vehículo oleoso y se homogeneizaron a 5000 rpm durante 10 min.

Todas las formulaciones descritas en la Tabla V no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones.

Tabla V: Suspensiones de penetamato en aceites							
Materiales	% p/v	AL63-06	AL63-07	AL63-08	AL63-09	AL63-10	AL63-11
SPAN® 80	0,5			√	√		
Tween® 80	0,5					√	√
Lecitina de huevo	0,5			√	√	√	√
Metilparabeno	0,15	√	√	√	√	√	√
Alcohol bencílico	1						
Propilenglicol	1						
BHT	0,1						
AEROSIL® 200	0,5						
Triglicérico de cadena media	cs	√		√		√	
MIGLYOL® 840	cs		√		√		√
DECOLORACIÓN?		NO	NO	NO	NO	NO	NO

Tabla V: (continuación)							
Materiales	% p/v	AL63-12	AL63-13	AL63-14	AL63-15	AL63-16	AL63-17
SPAN® 80	0,5	√	√				
Tween® 80	0,5			√	√	√	√
Lecitina de huevo	0,5	√	√	√	√	√	√
Metilparabeno	0,15	√	√	√	√	√	√
Alcohol bencílico	1	√		√		√	
Propilenglicol	1		√		√		√
BHT	0,1						
AEROSIL® 200	0,5					√	√
Triglicérico de cadena media	cs	√	√	√	√	√	√
MIGLYOL® 840	cs						
DECOLORACIÓN?		NO	NO	NO	NO	NO	NO

Tabla V: (continuación)						
Materiales	% p/v	AL63-26	AL63-27	AL63-28	AL63-29	AL63-32
SPAN® 80	0,5	√	√	√	√	√
Tween® 80	0,5					
Lecitina de huevo	0,5	√	√	√		
Metilparabeno	0,15	√	√	√	√	√
Alcohol bencílico	1					
Propilenglicol	1					
BHT	0,1					
AEROSIL® 200	0,5					
Triglicérido de cadena media	cs					
MIGLYOL® 840	cs					
Triacetato de glicerol	cs	√			√	
Oleato de etilo	cs		√			√
Benzoato de bencilo	cs			√		
DECOLORACIÓN?		NO			NO	

Tabla V: (continuación)					
Materiales	% p/v	AL63-33	AL63-34	AL63-35	AL63-36
SPAN® 80	0,5	√			
Tween® 80	0,5		√	√	√
Lecitina de huevo	0,5		√	√	√
Metilparabeno	0,15	√	√	√	√
Alcohol bencílico	1				
Propilenglicol	1				
BHT	0,1				
AEROSIL® 200	0,5		√	√	√
Triglicérido de cadena media	cs	√	√		

MIGLYOL® 840	cs			√	
Triacetato de glicerol	cs				
Oleato de etilo	cs				√
Benzoato de bencilo	cs				
DECOLORACIÓN?		NO	NO	NO	

Se notó que los triglicéridos de cadena media, el dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (MIGLYOL® 840) y el triacetato de glicerol pueden ser aceites más adecuados para suspensiones oleosas de penetamato, ya que los lotes correspondientes no mostraron una decoloración significativa cuando se prepararon.

Tabla VI: Resuspensión						
	AL63-06	AL63-07	AL63-08	AL63-09	AL63-10	AL63-11
Separación después de centrifugar a 1000 rpm durante 10 min (mm)	17	24	11	27	14	28
Separación después de centrifugar a 1000 rpm durante 20 min (mm)	22	23	24	26	24	27
Re-suspensión (24 rpm durante 1 min)	no suspendido	no suspendido	más suspendido	más suspendido	algo suspendido	algo suspendido
Re-suspensión (24 rpm durante 4 min)	no suspendido	no suspendido	más suspendido	más suspendido	algo suspendido	algo suspendido
Tasa de sedimentación(ml/hora)	0,100	0,124	0,115	0,183	0,180	0,187

5

TABLA VI: (cont.)						
	AL63-12	AL63-13	AL63-14	AL63-15	AL63-16	AL63-17
Separación después de centrifugar a 1000 rpm durante 10 min (mm)	14	15	14	24	14	20
Separación después de centrifugar a 1000 rpm durante 20 min (mm)	22	-25	24	28	22	24
Re-suspensión (24 rpm durante 1 min)	más suspendido	algo suspendido	algo suspendido	algo suspendido	algo suspendido	algo suspendido
Re-suspensión (24 rpm durante 4 min)	más suspendido	algo suspendido	algo suspendido	algo suspendido	algo suspendido	algo suspendido
Tasa de sedimentación (ml/hora)	0,098	0,103	0,090	0,095	0,027	0,989

10

Todos los lotes fueron observados con respecto a decoloración. Solo unos pocos lotes no mostraron signos de decoloración después de un mes a temperatura ambiente; estos fueron AL63-06, AL63-07, AL63-10, AL63-11, AL63-29 y AL63-33. Esto demuestra que la combinación de SPAN® 80/lecitina de huevo, TWEEN® 80/lecitina de huevo, TWEEN® 80/lecitina de huevo/alcohol bencílico, y TWEEN® 80/lecitina de huevo/propilenglicol puede interactuar con los ingredientes de la formulación y producir decoloración.

Los lotes sin decoloración se sometieron a estudios de resuspensión manual. El lote AL63-08 fue más fácil de resuspender que los otros lotes ensayados.

Esto se puede ver en las dos Figuras adjuntas, que son fotografías de lotes reales antes y después de la inversión.

15

Además, se introdujo hidroxitolueno butilado (BHT) en las formulaciones como antioxidante, como se muestra en la Tabla VII. Ninguno de los lotes que contenían BHT mostró decoloración, lo que indica que BHT puede ser eficaz para evitar la decoloración.

Todas las formulaciones descritas en la Tabla VII no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Tabla VII: Suspensiones de penetamato en aceites que contienen BHT						
Materiales	% p/v	AL63-37	AL64-47	AL63-48	AL63-49	AL63-50
SPAN® 80	0,5	√	√		√	
TWEEN® 80	0,5			√		√
Lecitina de huevo	0,5	√				
Metilparabeno	0,15	√	√	√	√	√
BHT	0,1	√	√	√	√	√
AEROSIL® 200	0,5					
Triglicérido de cadena media	cs	√				
MIGLYOL® 840	cs		√	√		
Triacetato de glicerol	cs				√	√

Los estudios de estabilidad en los que las formulaciones se sometieron a temperaturas elevadas demostraron que las suspensiones oleosas eran altamente estables.

5 Desarrollo de formulaciones para suspensión de penetamato en disolventes orgánicos.

10 Siguiendo las indicaciones de éxito con vehículos oleosos, se especuló que podría ser posible usar disolventes orgánicos como vehículos potenciales para una suspensión de penetamato. La solubilidad del penetamato se estimó en concentraciones de 0,2% p/p y 1,0% p/p, en los siguientes disolventes: glicerina, Solketal, polietilenglicol 200 (PEG 200), dietilenglicol butil éter (DGBE), propilenglicol (PG), glicofural, dietilenglicol monometil éter (DGME), dietilenglicol metil etil éter (DGME), dimetil isosorbida (DMI), 2-pirrolidona (2-pirol), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetil acetamida (DMA), glicerol formal (GF), alcohol bencílico (BA), lactato de etilo y sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se observaron decoloraciones en las soluciones/dispersiones resultantes, lo cual es una indicación de inestabilidad en tales disolventes.

15 Los disolventes en los que el 0,2% p/p y el 1,0% p/p de penetamato mostraron ninguna decoloración y una solubilidad mínima se seleccionaron como los disolventes candidatos para el desarrollo de la formulación para suspensiones de penetamato en vehículos orgánicos. Los disolventes seleccionados fueron glicerina, Solketal, propilenglicol, glicerol formal y DGME.

20 Las siguientes formulaciones (como se muestran en la Tabla VIII) se seleccionaron para el desarrollo de suspensiones de penetamato en vehículos orgánicos, porque mostraron cambios físicos mínimos en trabajos anteriores. Cada una de ellas se dividió en dos porciones y se almacenó a 2-8°C y 55°C durante 2 semanas, y luego se analizó el contenido de penetamato (como se muestra en la Tabla IX). Los resultados demuestran que propilenglicol, Solketal y DGME fueron vehículos prometedores para suspensiones de penetamato, en comparación con los otros vehículos orgánicos probados.

Tabla VIII: Suspensiones de penetamato en vehículos orgánicos							
Materiales	AL63-43	AL63-44	AL63-45	AL63-46	AL63-51	AL63-52	AL63-53
BHT	-	-	-	0,01 g	-	-	-
GF	-	-	-	-	-	-	-
Glicerina	-	10 g	5 g	5 g	-	-	10 g
PG	10 g	-	5 g	5 g	-	-	-
Solketal	-	-	-	-	10g	-	-
DGME	-	-	-	-	-	10 g	-
Penetamato	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g

Tabla IX: Ensayo de penetamato en suspensiones de penetamato en vehículos orgánicos

Lote	Disolvente	% Penetamato	% BHT	Recuperación (%)
AL63-43	PG	3,3 g en 10 ml	-	61,65
AL63-44	Glicerina	3,3 g en 10 ml	-	81,86
AL63-45	PG/Glicerina	3,3 g en 10 ml	-	62,02
AL63-46	PG/Glicerina	3,3 g en 10 ml	0,1	33,45
AL63-51	Solketal	3,3 g en 10 ml	-	99,81
AL63-52	DGMEE	3,3 g en 10 ml	-	96,84
AL63-53	PG	3,3 g en 10 ml	-	66,03

5 Para confirmar que Solketal y DGMEE eran disolventes adecuados para suspensiones de penetamato, se prepararon los siguientes lotes y se sometieron a estudios de estrés adicionales (como se muestra en la Tabla X). Los lotes correspondientes que contenían BHT también se prepararon y se probaron para comparación. Los resultados (como se muestran en la Tabla XI) fueron muy comparables a los que se muestran en la Tabla IX. Solketal y DGMEE son los vehículos orgánicos más adecuados para suspensiones de penetamato, con una recuperación de penetamato de aproximadamente 100% y 97% respectivamente. Además, la adición de BHT no pareció mejorar la estabilidad de las suspensiones de penetamato en los vehículos orgánicos como lo hizo en las suspensiones a base de aceite.

Tabla X: Suspensiones de penetamato en propilenglicol, Solketal y DGMEE

Materiales	AL63-54	AL63-55	AL63-56	AL63-57	AL63-58	AL63-59
BHT	-	-	-	0,1	0,1	0,1
Solketal	10 g	-	-	10 g	-	-
DGMEE	-	10 g	-	-	10 g	-
PG	-	-	10 g	-	-	10 g
Penetamato	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g	3,3 g

Tabla XI: Ensayo de penetamato en suspensiones de penetamato en propilenglicol, Solketal y DGMEE

Lote	Disolvente	% Penetamato	% BHT	Recuperación (%)
AL63-54	Solketal	3,3 g en 10 ml	-	100,79
AL63-55	DGMEE	3,3 g en 10 ml	-	96,83
AL63-56	PG	3,3 g en 10 ml	-	65,33
AL63-57	Solketal	3,3 g en 10 ml	0,1	100,44
AL63-58	DGMEE	3,3 g en 10 ml	0,1	95,92
AL63-59	PG	3,3 g en 10 ml	0,1	61,70

Además, se formularon suspensiones de penetamato en la combinación de Solketal y DGMEE (como se muestra en la Tabla XII) y se sometieron a estudios de estrés. Los resultados se muestran en la Tabla XIII.

Tabla XII: Suspensiones de penetamato en la combinación de Solketal y DGMEE				
Materiales	AL63-60	AL63-61		
BHT	-	0,1		
Solketal	5 g	5 g		
DGMEE	5 g	5 g		
Penetamato	3,3g	3,3g		
Tabla XIII: Ensayo de penetamato en suspensiones de vehículos orgánicos en la combinación de Solketal y DGMEE				
Lote	Disolvente	% Penetamato	%BHT	Recuperación (%)
AL63-60	Solketal/DGMEE	3,3 g en 10ml	-	96,58
AL63-61	Solketal/DGMEE	3,3 g en 10ml	0,1	96,53

Las suspensiones producidas por los métodos anteriores demuestran todas las características requeridas para una formulación adecuada de hidroyoduro de penetamato lista para usar:

- 5
 - Fácil de resuspender sin la necesidad de agitación vigorosa
 - Buena fluidez y jeringabilidad.
 - Apariencia uniforme
 - Estabilidad física, química y microbiológica.
 - Fácil de procesar y esterilizar.
- 10 Se llevaron a cabo estudios de tolerancia en el sitio de inyección en los que los animales se trataron con las diversas realizaciones de la invención. En todos los casos las formulaciones fueron bien toleradas sin reacciones adversas.

Formulaciones de suspensión de penetamato con otros activos.

- 15 Sorprendentemente y de forma bastante inesperada, también se ha demostrado que es posible incorporar un agente analgésico en la formulación, incluidos los disolventes orgánicos. Esto se ha logrado mediante la disolución exitosa del agente en la mezcla de disolventes, mientras que el penetamato permanece suspendido. Se anticipa que también se pueden emplear otros agentes analgésicos y otros activos solubles. Para preparar la formulación, el agente analgésico se disuelve primero en la mezcla de disolventes. Una vez que se logra esto, se agrega el penetamato.

Los siguientes son ejemplos de tales formulaciones:

Formulación de penetamato/ketoprofeno	
Materiales	Concentración
Penetamato	33%
Ketoprofeno	10%
BHT	0,1%
Formulación de penetamato/ketoprofeno	
Materiales	Concentración
DGMEE	25%
Solketal	hasta volumen
Formulación de penetamato/ketoprofeno	
Materiales	Concentración
Penetamato	33%
Ketoprofeno	10%
BHT	0,1%
Solketal	Hasta completar volumen

5 Dicho producto tiene ventajas significativas, ya que permite la administración conjunta de un agente bacteriano y un analgésico a animales que se beneficiarían de dicho tratamiento. Dado que el agente bacteriano y el agente analgésico típicamente requieren condiciones de formulación bastante diferentes, la invención de un sistema capaz de incorporar ambos agentes es un logro útil. Se anticipa que también se pueden usar otros agentes analgésicos como flunixin, ácido tolfenámico, carprofeno, meloxicam y metamizol.

Ventajas:

La invención proporciona una formulación de penetamato en suspensión lista para usar.

La formulación de suspensión lista para usar es adecuada para la inyección intramuscular en animales domésticos, en particular en ganado.

10 Solo se requiere agitar el vial (u otro recipiente) para lograr una resuspensión adecuada y, por lo tanto, es más fácil y rápida de usar en la granja que las formas inyectables anteriores de penetamato.

Definiciones:

15 Se reconoce que el término 'comprender' puede, en diversos ámbitos, tener un significado exclusivo o inclusivo. A los fines de esta memoria descriptiva, y a menos que se indique de otro modo, el término "comprender" tendrá un significado inclusivo, es decir, se considerará que incluye no solo los componentes enumerados a los que se refiere en forma directa, sino también otros componentes o elementos no especificados. Este razonamiento también se utilizará cuando el término "comprendido" o "que comprende" se empleen en relación con una o más etapas en un método o proceso.

20 Mediante la frase "sustancialmente libre de agua" utilizada en relación con las formulaciones de esta invención deberá entenderse que el agua no es un ingrediente intencional de la formulación y que, si bien el agua no debería estar presente en la formulación, si se detecta algo de agua en la formulación en una cantidad de menos del 1% de la formulación, se estará dentro del significado de esta frase.

MIGLYOL® es una marca comercial para varias fracciones de destilación de aceite de coco, que típicamente comprenden una mezcla de triglicéridos de C₈ y triglicéridos de ácidos grasos C₁₀.

25 "Listo para usar" en relación con la formulación significa que no se necesitan otros aditivos o pasos de reconstitución, y solo que la formulación puede agitarse antes de ser administrada.

Variaciones:

30 Por supuesto, se comprenderá que si bien lo anterior se ha dado a modo de ejemplo ilustrativo de esta invención, todas las modificaciones y variaciones de la misma, según fueran evidentes para los expertos en la técnica, se consideran dentro del amplio alcance y ámbito de esta invención como se describe anteriormente en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable que comprende penetamato o una sal del mismo y un portador sustancialmente libre de agua que comprende dietilenglicol monoetil éter y/o solketal.
- 5 2. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según la reivindicación 1, en donde el penetamato está presente como hidroyoduro de penetamato, y la formulación incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y es para inyección intramuscular en animales domésticos, en particular en ganado.
- 10 3. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según la reivindicación 1 o 2, en donde el vehículo incluye un aceite biocompatible seleccionado del grupo: aceite de canola, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de girasol, triglicéridos y mezclas de triglicéridos y ácidos grasos.
4. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según la reivindicación 3, en donde la mezcla de triglicéridos y ácidos grasos se selecciona de:
 - dicaprilato/dicaprato de propilenglicol; y
 - triglicérido caprílico/cáprico.
- 15 5. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según la reivindicación 3, en donde los triglicéridos se seleccionan de ésteres de ácidos grasos de cadena larga de (a) glicerol o (b) compuestos trihidroxi, dihidroxi, monohidroxi o polihidroxi.
6. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que también incluye un eliminador de humedad.
- 20 7. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según la reivindicación 6, en donde el eliminador de humedad se selecciona de polivinilpirrolidona reticulada, celulosas y materiales celulósicos, fuentes de grado alimentario de celulosa α y amorfa, celulosa en polvo, sílice, fosfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de sodio y croscarmelosa de sodio.
- 25 8. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según la reivindicación 7, en donde el eliminador de humedad se selecciona de celulosa purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.
9. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que también incluye un analgésico.
- 30 10. Una formulación de suspensión veterinaria inyectable según la reivindicación 9, en donde el analgésico es ketoprofeno.