

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 039**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/7048** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/20** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 31/5415** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2015 PCT/EP2015/070539**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16038059**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2015 E 15759475 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3191080**

54 Título: **Composiciones parenterales y sus utilizaciones**

30 Prioridad:

**09.09.2014 EP 14306385**

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

**20.11.2019**

73 Titular/es:

**CEVA SANTÉ ANIMALE (100.0%)  
10 Avenue de La Ballastière  
33500 Libourne Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**GUIMBERTEAU, FLORENCE;  
GENETEAU, ANNE y  
GUYONNET, JÉRÔME**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 732 039 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Composiciones parenterales y sus utilizaciones

La presente invención tiene por objeto una composición parenteral que comprende un antibiótico y un agente antiinflamatorio no esterooidal en solución en un disolvente particular, según la reivindicación 1.

- 5 La composición está destinada en particular a ser inyectada a un mamífero no humano, en particular a un animal de crianza. Trata también de su utilización en un procedimiento para tratar trastornos asociados a una infección microbiana en mamíferos no humanos mediante inyección de dicha composición.

**Antecedentes de la técnica**

- 10 La vía parenteral (como la vía subcutánea, intramuscular o intravenosa) es privilegiada para administrar sustancias a mamíferos no humanos, en particular animales de crianza como, por ejemplo, ganado bovino.

- 15 Las inyecciones intramusculares (IM) se utilizan para medicamentos (antibióticos, antiinflamatorios, etc.), ciertos antiparasitarios, tónicos en general, ciertas vitaminas y oligoelementos, hormonas, anestésicos, analgésicos y vacunas. Se realizan principalmente en las masas musculares o en el cuello, donde el riesgo de abscesos es más bajo y la resorción es mejor debido a los movimientos permanentes del cuello. Las sustancias son absorbidas a nivel de los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo que cubre las fibras musculares. Es posible también pinchar en los músculos lisos del glúteo o en los músculos traseros del muslo. El volumen máximo por punto de inyección es generalmente de 25 a 30 ml para ganado bovino adulto, de 10 a 20 ml para ganado bovino joven y de 5 a 10 ml para una ternera. Si la cantidad que va a ser inyectada sobrepasa estos volúmenes, los puntos de inyección se multiplican, por ejemplo, en una y otra parte del cuello, con el fin de asegurar una resorción rápida y total de la sustancia. La inyección intramuscular se debe hacer a una velocidad controlada para no contraer los músculos.

- 20 Las inyecciones subcutáneas (SC) son utilizadas para la administración de sueros (por ejemplo, suero antitetánico), vacunas, ciertos antiparasitarios internos, antibióticos y antiinflamatorios. Las inyecciones subcutáneas se efectúan en la parte superior de la espalda o sobre la parte lisa del muslo. El producto es depositado en el tejido conjuntivo subcutáneo en el que se difunde lentamente. Su resorción está asegurada por los vasos sanguíneos. La cantidad de líquido inyectado por vía SC es generalmente como máximo de 50 ml en ganado bovino adulto, 20 ml en uno joven y 10 ml de una ternera. Si el volumen a inyectar es más considerable, las inyecciones se repartirán en varios puntos.

- 25 Las inyecciones intravenosas (IV) se realizan generalmente en la vena yugular del cuello, más raramente en la vena mamaria. Es posible, para cantidades bajas a inyectar (menos de 20 ml) y en animales grandes (más de 300 kg), inyectar en la vena o arteria caudal media, debajo de la cola, a nivel de la tercera vértebra coccígea. La inyección intravenosa se debe realizar siempre lentamente, con productos llevados de forma ideal a una temperatura de 20-30°C. Si aparecen indicios de intolerancia (temblores, salivación, desgastes dentales, etc.), la inyección debe ser interrumpida o debe proseguir de forma incluso más lenta.

- 30 La inyección de sustancias a mamíferos no humanos como, por ejemplo, ganado bovino, se debe hacer correctamente con el fin de evitar cualquier herida en el animal. En general, se realiza por el granjero y/o el veterinario. Además, la inyección parenteral puede implicar reacciones inflamatorias locales en el punto o alrededor del sitio de inyección que suponen la aparición de dolores y sufrimiento, pudiendo originar una incapacidad física parcial o total del animal.

- 35 Las inyecciones parenterales mal o parcialmente realizadas suponen una mala absorción de las sustancias, acarreado problemas de seguimiento del tratamiento o la presencia de residuos de medicamentos en el animal tratado, que tendrán como consecuencia retrasar o hacer inapropiado el consumo de su carne o su leche.

- 40 Una dificultad en la adecuación de estas composiciones parenterales consiste principalmente en la ausencia de conocimiento de mecanismos generales de penetración de las sustancias a través de la epidermis y de las capas subyacentes de la piel. Por tanto, es particularmente difícil predecir los compuestos que pueden ser suministrados por vía parenteral y cuáles serán los disolventes adecuados para este modo de administración.

- 45 Además, la naturaleza de los mamíferos no humanos explica el motivo por el que muy pocos, o incluso ninguno de los productos transdérmicos disponibles en el comercio para un uso humano son eficaces.

- 50 En consecuencia, continúa habiendo hoy en el campo de la sanidad animal y, más particularmente, en el campo de los medicamentos inyectables, una necesidad de nuevas composiciones líquidas y estables y de un procedimiento de administración parenteral líquida o estable que ofrezca al usuario un medio seguro y cómodo para administrar un medicamento minimizando siempre sus residuos y reduciendo considerablemente el dolor o el estrés del animal.

En el ganado bovino, la expresión general "enfermedades respiratorias" indica un conjunto de trastornos respiratorios que afectan a las vías respiratorias bajas, es decir, los pulmones (neumonía) o las vías respiratorias altas (rinitis, traqueítis, bronquitis). Estas enfermedades son generalmente provocadas por diversos agentes patógenos y, particularmente, bacterias gram negativas como *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*,

*Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis*. Estos agentes interactúan unos con otros o conjuntamente con un procedimiento inflamatorio o una reacción alérgica para desencadenar la enfermedad propiamente dicha. Los principales indicios clínicos observados son fiebre, letargo, falta de apetito y un agotamiento asociado a manifestaciones respiratorias más o menos destacadas (respiración superficial y rápida, tos ligera, descargas acuosas nasales y oculares y salivación considerable). Estas enfermedades pueden implicar pérdidas económicas considerables en las explotaciones afectadas, debidas principalmente a la disminución del peso corporal de los animales, al aumento de la mortalidad y a los costes asociados al trabajo complementario (separación de los animales infectados y tratamiento). El tratamiento debe dirigirse a la causa de la enfermedad y las manifestaciones clínicas. Para hacer esto, es habitual administrar de forma secuencial o simultánea diversos tratamientos específicos como antibióticos, antiparasitarios, antiinflamatorios no esteroidales, broncodilatadores o mucolíticos.

La mastitis es una reacción inflamatoria de la glándula mamaria principalmente de origen bacteriano. Está ampliamente extendida entre las vacas lecheras y representa una de las enfermedades más importantes de la industria lechera. Los principales agentes patógenos responsables de la mastitis son bacterias gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* y gram negativas, como *Escherichia coli* y clamidia, así como micoplasmas. Una vez que las bacterias han infectado las mamas, es necesario eliminar rápidamente las bacterias y de manera eficaz utilizando un tratamiento antibiótico por vía general adaptada al caso clínico y hacer disminuir la inflamación por medio de un antiinflamatorio.

Otros mamíferos no humanos, como el ganado bovino, presentan patologías de origen bacteriano acompañadas por manifestaciones clínicas inflamatorias que necesitan la administración de forma secuencial o simultánea de tratamientos antibióticos y antiinflamatorios, en particular antiinflamatorios no esteroidales.

En la actualidad, aproximadamente 50 antibióticos han obtenido una autorización de distribución en el mercado (AMM). Están distribuidos en 11 grupos, a saber, aminósidos, betalactámicos (penicilinas/cefalosporinas), amfenicoles, tetraciclinas, macrólidos (y sustancias relacionadas), polipéptidos, sulfonamidas, quinolonas, nitroimidazoles, derivados de nitrofuranos y derivados del anillo de bencil-pirimidina. Los antibióticos son generalmente agentes bactericidas o bacteriostáticos dirigidos contra bacterias gram positivas como, por ejemplo, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, contra bacterias gram negativas como, por ejemplo, *E. Coli*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratias*, *Morganella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Brucella*) o contra micoplasmas como, por ejemplo, *Mycoplasma*.

Los antiinflamatorios están destinados a tratar una reacción inflamatoria y las enfermedades que resultan. Existen principalmente dos grandes grupos de antiinflamatorios: los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroidales (AINS). Los AINS son medicamentos con propiedades analgésicas, antipiréticas y/o antiinflamatorias.

Están disponibles en el comercio numerosos antibióticos en forma de composiciones parenterales líquidas (transdermal). Se pueden citar como ejemplo un antibiótico amfenicol, como florfenicol, comercializado por la entidad Schering-Plough con la marca Nuflo® descrito en la patente US 5.082,863, o formas inyectables intramusculares descritas en la solicitud internacional WO 2004/014340 y la solicitud US 2003/0068339.

La solicitud de patente WO 2009/156369 describe composiciones transdermales líquidas que comprenden un agente antiinflamatorio no esteroide (AINS) y un soporte aceptable en el campo farmacéutico que comprende un disolvente y al menos un activador de penetración cutánea. Esta solicitud de patente ilustra composiciones que comprenden meloxicam, cetoprofeno y ácido tolfenámico con un sistema disolvente caracterizado por un activador de la penetración cutánea que es una mezcla de L-mentol y miglyol 840 y un disolvente que es dietilenglicol-monoetil-éter (DEGME) o bien una mezcla de alcohol isopropílico con 2-pirrolidona o N-metil-pirrolidona. Esta composición transdermal líquida de un AINS puede contener opcionalmente un antibiótico.

No obstante, ningún resultado presentado en esta solicitud de patente permite superar los problemas de las interacciones farmacocinéticas, de absorción, de distribución, de biotransformación y/o de excreción bien conocidos por un experto en la técnica, que se producen durante la administración de un AINS y un antibiótico, como se describe en la publicación de Benet L. and al. 1996: Pharmacological Basis of Therapeutics. pp. 3-28 et dans Chaudary and al 1999 : Buffalo Bull. 18, 27-30 et Sharma et al. 2012 : Vet. Archiv. 82, 555-565.

Por tanto, con el fin de solucionar los problemas de interacciones afrontados con la asociación de antiinflamatorios no esteroidales (AINS) y de antibióticos, y de proponer composiciones concentradas de forma que se reduzca el volumen de aplicación, de mejorar el bienestar del mamífero no humano limitando el número de puntos de inyecciones, siempre conservando una buena estabilidad en almacenamiento o sobre todo la ausencia de formación de cristales, el solicitante ha desarrollado una composición que es el objeto de la invención. Se proporciona en particular con el objetivo de proponer un producto destinado al tratamiento preventivo y curativo de infecciones bacterianas abordando simultáneamente la causa de la enfermedad y las manifestaciones clínicas.

Otro objetivo de la invención es suministrar estas composiciones fácilmente administrables en un solo punto de inyección, cualquiera que sea la especie animal y su tamaño.

Todavía, otro objetivo de la invención es suministrar en una sola composición líquida parenteral una mezcla de antibiótico y AINS, sin afrontar problemas de interacciones biofarmacéuticas entre estas sustancias.

Con esta finalidad, el solicitante ha descubierto que la solubilización de un AINS y un antibiótico, más particularmente un antibiótico amfenicol y un oxicam, o incluso más preferentemente florfenicol y meloxicam, por medio de una proporción suficiente de disolvente dimetilsulfóxido (DMSO), permitió resolver de manera eficaz los problemas encontrados en la técnica anterior. En efecto, se ha descubierto de manera sorprendente que la formulación de un AINS y un antibiótico, más particularmente de un antibiótico amfenicol y un oxicam, con al menos 35% de DMSO, permitió solubilizar concentraciones más elevadas de componentes activos sin riesgo de recristalización. La adición de DMSO presenta también la ventaja de no tener que prever condiciones especiales para el almacenamiento, como reservas a temperaturas moderadas por encima del punto de congelación. Esto es particularmente sorprendente ya que el DMSO no es generalmente escogido como disolvente para formulaciones líquida debido a su punto de congelación elevado cercano a 18°C.

### **Compendio de la invención**

La presente invención propone una composición veterinaria que comprende florfenicol, al menos un antiinflamatorio no esterooidal (AINS), al menos 35% de dimetilsulfóxido y glicerol-formal, destinado a ser aplicado por vía parenteral a mamíferos no humanos, en particular animales de granja y/o animales domésticos.

La composición parenteral según la presente invención presenta una excelente estabilidad. Es también fácil de administrar al minimizar los residuos de componentes activos y/o reduciendo el dolor y/o el estrés del animal.

La invención se refiere también a la utilización de esta composición en un procedimiento de tratamiento de trastornos asociados a una infección microbiana de mamíferos no humanos, en particular de animales de granja, mediante la inyección de dicha composición.

### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención tiene por objeto una composición parenteral que comprende florfenicol, un antiinflamatorio no esterooidal (AINS) y al menos 35% de dimetilsulfóxido (DMSO), así como glicerol-formal.

La composición según la invención está ventajosamente en forma líquida.

En la presente descripción, los porcentajes se expresan en peso (g) por volumen (100 ml) de la composición, salvo indicación en contra. Por tanto, 35% significa que el DMSO está presente en una cantidad de 35 g por 100 ml de la composición.

La composición comprende preferentemente al menos 40%, o 45%, o 50%, o 55% o 60% de DMSO.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINS) están constituidos particularmente por ácido acetilsalicílico y acetilsalicilato de lisina, salicilatos como particularmente salicilato de metilo, derivados arilacéticos o arilcalcanoicos como, por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, sulindac o cetorolac (trometamol), ácidos 2-arilpropiónicos (profenos) como, por ejemplo, ibuprofeno, cetoprofeno, dexcetoprofeno, naproxeno, oxaprozina y flurbiprofeno, derivados indólicos como, por ejemplo, indometacina (o indometacina) o proglumetacina, oxicams como, por ejemplo meloxicam, piroxicam y tenoxicam, inhibidores de ciclooxigenasas donantes de monóxido de nitrógeno (inhibidores Cox) como, por ejemplo, naproxinod, sulfonanilidas, inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 como, por ejemplo celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofeoxib y valdecoxib, fenilbutazona, ácido niflúmico y ácidos N-arilantranílicos (ácidos fenámicos).

Preferentemente, la presente invención tiene por objeto una composición parenteral que comprende florfenicol, un AINS del grupo de los oxicams y al menos 35% de DMSO. La composición comprende también glicerol-formal.

El antibiótico en la presente invención es florfenicol.

Entre los agentes antiinflamatorios no esteroideos del grupo de los oxicams, se pueden citar en particular meloxicam, piroxicam o tenoxicam. Según un modo específico, el agente antiinflamatorio no esterooidal del grupo de los oxicams es meloxicam.

De forma todavía más preferida, la presente invención tiene por objeto una composición parenteral que comprende florfenicol, meloxicam y al menos 35% de DMSO.

La composición según la invención puede comprender ocasionalmente otros disolventes polares apróticos. Se pueden citar como ejemplos disolventes polares apróticos escogidos entre alcoholes, cetonas como acetona o butanona, entre aminas N,N-disustituidas como dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), entre nitrilos como acetonitrilo, entre ésteres como acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de amilo, entre aminas terciarias como trietilamina, entre heterociclos nitrogenados como piridina o entre dioxolanos como glicerol-formal.

La composición según la invención comprende dos disolventes, más específicamente DMSO y glicerol-formal.

Preferentemente, el antibiótico (más específicamente florfenicol) está presente generalmente en la composición según la invención en una proporción comprendida entre 20 y 60%, preferentemente entre 30 y 50% o incluso entre

35 y 45% y, más específicamente, 40%.

El antiinflamatorio no esterooidal (más específicamente meloxicam) está presente generalmente en la composición según la invención en una proporción que puede variar de 0,1 a 1%, preferentemente entre 0,2 y 0,8% y mejor entre 0,4 y 0,6%.

- 5 De forma general, las composiciones según la invención se denominan también medicamentos o composiciones veterinarias o farmacéuticas antibióticas.

El término "comprende" en la presente invención puede ser interpretado de forma más estricta; puede por tanto ser sustituido según modos particulares por las expresiones (consiste esencialmente en" o incluso por "consiste en".

- 10 Estas composiciones veterinarias pueden comprender además un disolvente fisiológicamente aceptable y/o un excipiente también fisiológicamente aceptable. Mediante fisiológicamente aceptable se entiende un disolvente o un excipiente que no sea nocivo para los animales destinados a recibir la composición según la invención. Por tanto, como se describió anteriormente, las composiciones según la invención pueden comprender un disolvente, un regulador del pH, un agente tamponante, un agente suspensor, un agente de solubilización, un estabilizante, un agente de tonicidad, un antioxidante y/o un conservante.

- 15 Como otro disolvente, se pueden citar disolventes aceitosos como triglicéridos de cadena media de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, o una mezcla de ácido cáprico, ácido caprílico y triglicéridos, como los que son comercializados bajo la denominación Mygliol® 812, aceite de sésamo, dicaprilocaprato de propilenglicol u oleato de etilo.

- 20 Ejemplos de agentes suspensores abarcan metilcelulosa, polisorbato 80, ésteres de sorbitán, hidroxietilcelulosa, goma de xantano, carboximetilcelulosa sódica y monolaurato de sorbitán polietoxilado. Ejemplos de agente solubilizante abarcan aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitán polietoxilado, macrogol y éster etílico de ácido graso de aceite de ricino. Además, el estabilizante abarca sulfito de sodio metasulfito de sodio y éter, etileno-diamino-tetraacético, mientras que el conservante abarca p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, alcohol bencílico, fenol, cresol y clorocresol. Entre los antioxidantes se pueden citar como ejemplos no limitativos: hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, vitamina E, terc-butilhidroquinona y ácido cítrico. Un ejemplo de agente de tonicidad es manitol.

- 25 Durante la preparación de las soluciones o suspensiones inyectables, es deseable cerciorarse e que sean isotónicas con la sangre.

- 30 Las proporciones de los diferentes elementos que entran en las composiciones veterinarias según la invención se determinan mediante prácticas estándar bien conocidas por el experto en la técnica especializado en la galénica de los productos farmacéuticos y veterinarios.

- 35 Preferentemente, las composiciones veterinarias según la invención son administradas mediante inyección, en particular mediante inyección intramuscular o subcutánea. Se presentan en general en forma de soluciones o suspensiones líquidas. Estas composiciones antibióticas pueden ser conservadas durante varios meses, a saber, 1 mes, 2 meses, 3 meses hasta 6 meses a temperatura ambiente o a una temperatura más elevada de hasta 40°C y manteniendo un aspecto límpido y transparente sin degradación ni formación de precipitado de o de los principios activos y, más particularmente, de florfenicol y meloxicam.

De forma ventajosa, las composiciones veterinarias pueden ser administradas en una sola o en varias dosis inyectables.

Las composiciones inyectables se preparan mediante mezcla simple de los componentes anteriormente indicados.

- 40 La presente invención tiene además por objeto un estuche de ensayo veterinario destinado en particular a tratar mediante inyección mamíferos no humanos, en particular animales de granja, contra trastornos asociados a una infección microbiana. Los estuches de ensayo según la presente invención comprenden al menos un compartimento para un acondicionamiento eventualmente esterilizado y comprenden la composición según la invención. El estuche de ensayo comprende también medios que permiten la administración de las composiciones por inyección, en particular por inyección intramuscular o subcutánea, como particularmente al menos una jeringuilla y al menos una aguja y ocasionalmente un folleto de instrucciones relativo al modo de utilización de las composiciones veterinarias según la invención.

La composición según la invención está destinada en particular a ser inyectada en un mamífero no humano, en particular un animal de granja o de compañía.

- 50 Es particularmente útil para un tratamiento de los trastornos asociados a las infecciones microbianas de mamíferos no humanos, en particular de animales de granja o de compañía, mediante la inyección de dicha composición.

Los animales de granja o de compañía son en particular ganado bovino, cerdos, ovino, cánidos o felinos, más particularmente ganado bovino.

Los animales de granja están más específicamente destinados al consumo (para la carne, vísceras o leche). Son en particular ganado bovino, porcino u ovino. Según un modo particular, los animales de granja son bueyes, vacas (para leche o no) o cerdos.

Los animales domésticos son más específicamente animales de compañía como, por ejemplo, cánidos o felinos.

- 5 Los trastornos asociados a las infecciones microbianas, particularmente bacterianas, pueden ser en particular enfermedades respiratorias que afectan a las vías respiratorias bajas, es decir, los pulmones (neumonía) o las vías respiratorias altas (rinitis, traqueítis, bronquitis) que pueden afectar a mamíferos no humanos y, en particular animales de granja como ganado bovino u ovino.

10 Más específicamente en el ganado bovino, la expresión general "enfermedades respiratorias" indica un conjunto de dificultades respiratorias.

El tratamiento de las infecciones microbianas permite tratar de forma preventiva o curativa enfermedades respiratorias, en particular de ganado bovino, o la mastitis, en particular la del ganado bovino y, más específicamente, de las vacas lecheras.

- 15 De forma general, en terapéutica animal, el veterinario o granjero puede determinar la posología que estime más apropiada en función de un tratamiento preventivo o curativo en función de la edad, del peso del animal y de otros factores apropiados y que pueden ser tratados. Las dosificaciones se hacen gracias a sistemas de suministro y de dosificación conocidos por el experto en la materia.

20 Finalmente, la invención se refiere también a la composición para una utilización en un procedimiento de tratamiento de los trastornos asociados a infecciones microbianas, en particular bacterianas, de mamíferos no humanos, en particular de animales de granja o domésticos, mediante inyección de la composición según la invención.

La invención se ilustra mediante los ejemplos que siguen, sin limitar su alcance.

### Ejemplos

Ejemplo 1: Estabilidades de composiciones que comprenden un agente antiinflamatorio no esterooidal y un antibiótico

Composición 1: Solución líquida que comprende florfenicol y meloxicam

- 25 Se solubilizan 40 g de florfenicol y 0,5 g de meloxicam en 45 g de dimetilsulfóxido (DMSO). SE añade glicerol-formal para llevar el volumen final a 100 ml. La solución así obtenida es estable desde un punto de vista físico-químico durante al menos 3 meses a temperaturas comprendidas entre 4 y 40°C.

Composición 2: Solución líquida que comprende florfenicol y cetoprofeno

- 30 Se solubilizan 40 g de florfenicol y 3 g de cetoprofeno en 45 g de dimetilsulfóxido (DMSO). Se añade glicerol-formal para llevar el volumen final a 100 ml. Se obtiene así una solución límpida incolora y es estable desde un punto de vista físico-químico durante al menos 3 meses a temperaturas comprendidas entre 4 y 40°C.

Composición 3: Solución líquida que comprende florfenicol y piroxicam

- 35 Se solubilizan 40 g de florfenicol y 2,5 g de piroxicam en 45 g de dimetilsulfóxido (DMSO). Se añade glicerol-formal para llevar el volumen vinal a 100 ml. SE obtiene así una solución límpida ligeramente coloreada de amarillo y es estable desde un punto de vista físico-químico durante al menos 3 meses a temperaturas comprendidas entre 4 y 40°C.

Composición 4 (ejemplo de referencia): Solución líquida que comprende tilosina y cetoprofeno.

- 40 Se solubilizan 8 g de tartrato de tilosina y 2,4 g e cetoprofeno en 60 g de dimetilsulfóxido (DMSO). Se añade glicerol-formal para llevar el volumen final a 100 ml. Se obtiene así una solución límpida ligeramente coloreada de amarillo que es estable desde un punto de vista físico-químico durante al menos 3 meses a temperaturas comprendidas entre 4 y 40°C.

Composición 5 (ejemplo de referencia): Solución líquida que comprende tilosina y cetoprofeno

- 45 Se solubilizan 8 g de tartrato de tilosina y 2,4 g de cetoprofeno en 60 g de dimetilsulfóxido (DMSO). Se añade acetato de etilo para llevar el volumen final a 100 ml. Se obtiene así una solución límpida ligeramente coloreada de amarillo que es estable desde un punto de vista físico-químico durante al menos 3 meses a temperaturas comprendidas entre 4 y 40°C.

Ejemplo 2: Ensayos de equivalencia de biodisponibilidad

24 ejemplares jóvenes de ganado bovino machos y hembras con una edad de 11 meses y con un peso medio de 220 kg son tratados individualmente con 1 inyección subcutánea de 40 mg/kg de florfenicol (Nuflor 450® - Merck,

450 mg de florfenicol/ml). Durante los 7 días siguientes a esta inyección, se realizan regularmente tomas de muestras de sangre. A continuación, sigue un período de "wash out" de 20 días. Los animales reciben seguidamente una inyección subcutánea de 0,5 mg/kg de meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim, 5 mg de meloxicam/ml). Durante los 7 días siguientes a esta inyección se realizan regularmente tomas de muestras de sangre. A continuación, sigue un nuevo período de "wash out" de 20 días. Los animales reciben seguidamente una inyección subcutánea de 1 ml/kg de Composición 1 (florfenicol y meloxicam). Durante los 7 días siguientes a esta inyección, se realizan regularmente tomas de muestras de sangre.

Las tomas de muestras de sangre realizadas durante esta temporada de tratamiento permiten evaluar los parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$  y  $AUC_{0-t}$ ) y farmacológico (tiempo de antibiótico útil) mediante métodos clásicos conocidos por un experto en la técnica.

Parámetros farmacocinéticos:

Tabla 1: Determinación de la  $C_{max}$  y la AUC plasmática de florfenicol

	Florfenicol	Composición 1
$C_{max}$ (µg/l)	3500 ± 1035	4647 ± 1597
$AUC_{0-t}$ (h*µg/l)	196289 ± 44987	228139 ± 48084

Tabla 2: Determinación de  $C_{max}$  y de AUC plasmática de meloxicam

	Meloxicam	Composición 1
$C_{max}$ (µg/l)	2239 ± 357	2011 ± 338
$AUC_{0-t}$ (h*µg/l)	40569 ± 7122	34605 ± 5860

Parámetro farmacológico:

El tiempo de antibiótico útil y la duración (en horas) durante la cual a concentración de un antibiótico dado es superior a su  $CMI_{90}$  para los 3 gérmenes representativos *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*.

Las  $CMI_{90}$  de referencia para florfenicol sobre estas 3 cepas de referencia son: 1 µg/ml para *Mannheimia haemolytica*, 0,2 µg/ml para *Histophilus somni* y 0,5 µg/ml para *Pasteurella multocida*.

Tabla 3: Tiempo antibiótico calculado (expresado en horas)

	Composición 1	Florfenicol
<i>Mannheimia haemolytica</i>	72,08 ± 18,23	66,44 ± 20,65
<i>Histophilus somni</i>	160,48 ± 14,72	167,78 ± 0,13
<i>Pasteurella multocida</i>	120,40 ± 24,78	132,03 ± 27,22

Los principales parámetros farmacocinéticos y farmacológicos del florfenicol son comprables y demuestran así una exposición y una eficacia comparables del antibiótico entre la fórmula que contiene florfenicol y meloxicam solo y sus composiciones según la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición veterinaria parenteral, que comprende un agente antiinflamatorio no esterooidal, un antibiótico que es florfenicol, al menos 35%, expresados en g/100 ml de dimetilsulfóxido y al menos un disolvente polar aprótico que es glicerol-formal.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el agente antiinflamatorio no esterooidal es del grupo de los oxicams, preferentemente escogido entre meloxicam, piroxicam o tenoxicam y, en particular, meloxicam.
3. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, estando destinada la composición a ser inyectada a un mamífero no humano, en particular un animal doméstico o de granja.
- 10 4. Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que dicho animal es un ejemplar de ganado bovino, porcino, ovino, un cánido o un felino y, en particular, un ejemplar de ganado bovino.
5. Composiciones según la reivindicación 3, en la que la inyección es intramuscular o subcutánea.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 y 2, para una utilización en el tratamiento de trastornos asociados a infecciones microbianas de mamíferos no humanos, en particular por inyección de dicha composición, en la que los trastornos asociados a infecciones microbianas son alteraciones o enfermedades respiratorias que afectan a las vías respiratorias bajas o altas.
- 15 7. Estuche de ensayo de uso veterinario, que comprende una composición como se define según una de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un compartimento para un acondicionamiento ocasionalmente esterilizado.