

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 958**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2013 PCT/NZ2013/000022**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13129944**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2013 E 13755420 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2819699**

54 Título: **Composiciones de liberación controlada y sus procedimientos de uso**

30 Prioridad:

27.02.2012 NZ 59844312

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

07.02.2020

73 Titular/es:

**BAYER NEW ZEALAND LIMITED (100.0%)
3 Argus Place
Hillcrest, Auckland 0627, NZ**

72 Inventor/es:

**AL ALAWI, FADIL;
BORK, OLAF y
TUCKER, IAN, GEORGE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 740 958 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 de liberación controlada y sus procedimientos de uso

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a composiciones de liberación controlada, tal como se reivindica, y su procedimiento de uso, así como a composiciones de liberación controlada de baja viscosidad para su uso en el tratamiento de mastitis en animales lactantes.

Antecedentes en la técnica

10 Para tratar animales lactantes con mastitis u otra infección microbiana, las composiciones antibióticas son las que se utilizan con mayor frecuencia. Existe una serie de composiciones antibióticas disponibles en el mercado utilizadas para el tratamiento de la mastitis intramamaria durante el período de lactancia.

15 Sin embargo, uno de los principales problemas encontrados con los tratamientos con antibióticos es una liberación escasamente controlada del agente activo durante el período de tratamiento. Esto puede conllevar problemas para mantener concentraciones de agente activo por encima de la concentración inhibitoria mínima, en la que se elimina el 90 % de los microbios (denominado MIC90). Por ejemplo, si el antibiótico se libera demasiado deprisa, el antibiótico puede salir con el primer ordeño tras la administración. Entonces, la concentración del antibiótico puede ser demasiado baja durante el período que queda hasta recibir la siguiente administración, generalmente 12 horas después. Esto puede conllevar un fracaso del tratamiento eficaz de la infección, periodos más prolongados de tratamiento y/o, en última instancia, mayor resistencia contra los antibióticos.

20 Para contrarrestar estos problemas, se suelen diseñar composiciones como NitroClox™ (Acción prolongada) AP y Orbenin™ AP para que tengan una viscosidad más alta, técnica conocida para reducir el perfil de liberación de un agente activo de una composición. De hecho, este es el enfoque adoptado para la terapia de mastitis durante la lactancia y de vaca seca lo que se conoce como formulaciones de acción prolongada, en las que se libera el activo lentamente de una pasta generalmente espesa durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, si se administra el antibiótico cada 48 horas durante el período de lactancia, el antibiótico se libera lentamente con concentraciones superiores a MIC90 durante aproximadamente 36 horas después del tratamiento. Después, las concentraciones de antibiótico son demasiado bajas durante el período que queda hasta recibir la siguiente administración, generalmente 12 horas después. También en este caso, esto puede conllevar un fracaso de un tratamiento eficaz de la infección.

30 Otras razones por las que los químicos desarrollan composiciones de alta viscosidad son porque se puede mejorar la estabilidad física de la composición.

Sin embargo, en el tratamiento de muchas afecciones, como la mastitis durante el período de lactancia, una mayor viscosidad puede conllevar otros problemas. Por ejemplo, una alta viscosidad puede conllevar niveles bajos y prolongados de antibióticos en la leche y dicha leche debe retirarse del mercado. Un largo período de retención (WHP) supone una pérdida de ingresos.

35 Asimismo, una composición de mayor viscosidad requiere más fuerza para la infusión o inyección de una formulación. Esto puede conllevar problemas asociados con una mayor dificultad con la infusión (a lo que se hace referencia en el presente documento como inyectabilidad) a través de una jeringa en la ubre.

Para el tratamiento de la mastitis, una mayor viscosidad de la composición también puede suponer también una peor distribución en la ubre.

40 La necesidad de espesantes u otros excipientes para aumentar la viscosidad de las composiciones también puede suponer que el proceso de fabricación requiera más tiempo y un mayor coste. Asimismo, por lo general se entiende en la industria que cuanto mayor es la viscosidad de la composición, más difícil puede ser manejarla durante el procedimiento de fabricación.

45 Otro problema más que puede encontrarse con muchas suspensiones utilizadas para composiciones para el tratamiento de mastitis es la sedimentación de la suspensión durante el almacenamiento. Naturalmente, una mayor viscosidad de una composición puede ayudar a estabilizar físicamente la suspensión, pero una mayor viscosidad normalmente no puede prevenir la sedimentación, tan solo ralentiza la sedimentación. En consecuencia, incluso las suspensiones viscosas se terminan sedimentando y el sedimento puede aglutinarse entonces, de manera que con frecuencia resulta difícil de volver a dispersar antes de su administración. Una composición de alta viscosidad puede obstaculizar la capacidad de re-dispersión de los sedimentos.

50 Por lo tanto, dentro de la industria se percibe una gran necesidad de desarrollar composiciones mejoradas para el tratamiento de afecciones como la mastitis durante el período de lactancia de un animal. En el caso de tratamiento de mastitis, las características de dicha composición pueden incluir:

- perfil de liberación controlable del agente activo;

- un período de retención (WHP) corto - por ejemplo, para el tratamiento de afecciones como la mastitis durante el período de lactancia del animal;
 - buena capacidad de re-dispersión tras el almacenamiento o antes de la administración;
 - facilidad de inyectabilidad u otro modo de administración;
- 5
- buena distribución de la composición en la región que se vaya a tratar.
 - la base de la composición es adaptable para su uso con diferentes agentes activos para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad o afección, pero a la vez con una liberación controlada y/o sostenida del activo;
- 10
- la base de la composición es adaptable para dar cabida a diferentes regímenes de tratamiento (es decir, diferentes perfiles de liberación controlada); y/o
 - facilidad de fabricación y uso de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un objeto de la presente invención es abordar los problemas expuestos o al menos proporcionar al público una opción útil.

- 15
- A lo largo de la presente memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprende" o las variaciones de la misma, como "comprenden" o "que comprende", implica la inclusión de un elemento, número entero o etapa, o un grupo de elementos, números enteros o etapas señalados, pero no la exclusión de ningún otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción que se proporciona únicamente a modo de ejemplo.

- 20
- El ámbito de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en el tratamiento del cuerpo humano (animal) a través de terapia (o diagnóstico).

Divulgación de la invención

- 25
- De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición, incluyendo la composición para administración intramamaria, y tal como se reivindica, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo o agentes activos, y una base que incluye, una cantidad de sílice coloidal hidrófoba al menos un aceite; y
- 30
- al menos un tensioactivo, en la que el agente activo es un antibiótico en la que la viscosidad de la composición es inferior a 1000 mPas a una velocidad de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C.

Los autores de la invención han observado sorprendentemente que la composición era particularmente eficaz en el caso del tratamiento de mastitis ya que puede ayudar a proporcionar:

- 35
- un perfil de liberación controlable del antibiótico, por ejemplo, que se puede utilizar para mantener las concentraciones de agente activo por encima de MIC90 durante el período de tratamiento;
 - una baja viscosidad para ayudar con la inyectabilidad, la capacidad de re-dispersión y/o una buena distribución en la ubre, y/o
 - un WHP más corto en comparación con otras composiciones para la mastitis actualmente disponibles.
- 40
- Tal como se explica más adelante, los autores de la invención han reconocido la importancia en particular de la presente invención para el tratamiento de la mastitis con antibióticos. Sin embargo, las personas expertas en la materia esperarán razonablemente que el mismo concepto de la invención de la composición desvelada se aplique a un perfil de liberación controlable sustancialmente de cualquier agente activo o compuesto que se necesite para el tratamiento de otras afecciones.
- 45
- Sin desear limitarse a un modo de acción, se cree que dicha liberación controlable puede deberse a la interacción del tensioactivo con la sílice coloidal hidrófoba, con el resultado de un cambio en el perfil de liberación del agente activo desde la composición. Cabe destacar que es importante que este control del perfil de liberación del antibiótico se pueda conseguir sin alterar demasiado la viscosidad de la composición y, en particular, sin un aumento sustancial de la viscosidad de la composición.
- 50
- Por ejemplo, en la Figura 2, los estudios in vitro demostraron que los autores de la invención fueron capaces de disminuir la recuperación del fármaco (lo que equivale a un menor perfil de liberación in vivo) en medios de

5 disolución de aproximadamente 50 % a 5 % p/p durante un período de tiempo de 180 minutos. Se pudo obtener este efecto beneficioso al mismo tiempo que la viscosidad de la composición aumentó solo marginalmente de 90 mPas a 118 mPas (a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s a una temperatura de 20 °C). Tal como se muestra en la Figura 2, esta tasa de recuperación del 5 % p/p fue similar a la obtenida con un producto de la competencia, Orbenin™ AP. Sin embargo, Orbenin™ AP tiene una viscosidad de 1080 mPas, aproximadamente 10 veces más que la observada en este ejemplo en la presente invención.

Evidentemente, si surge la necesidad de una composición de mayor viscosidad, ésta se puede conseguir utilizando espesantes, tal como se conoce perfectamente en la técnica.

10 Por ejemplo, cuando se trata la mastitis durante el período de lactancia, se puede conseguir una composición de viscosidad más baja, lo cual ayuda a proporcionar numerosas características ventajosas como puedan ser una fácil re-dispersabilidad, inyectabilidad, fabricación y/o un WHP más corto. Dichas características pueden proporcionarse al mismo tiempo que se altera el perfil de liberación del agente activo de la composición para ajustarse a los requisitos deseados. En el tratamiento de la mastitis, por ejemplo, esta liberación controlada puede utilizarse para asegurar que el agente activo se mantiene por encima de la IC90 durante todo el período de tratamiento.

15 Los autores de la invención han realizado ensayos preliminares con los ejemplos del presente documento, que ilustran las ventajas significativas.

Realizaciones preferentes de la composición

Agente activo

20 El agente activo es un antibiótico, una combinación de antibióticos o un antibiótico combinado con un agente activo no antibiótico. Los autores de la invención reconocen que un antibiótico preferente es la cloxacilina debido a su eficacia en el tratamiento de la mastitis.

Preferentemente, la cloxacilina se administra como cloxacilina sódica. Naturalmente, también se pueden utilizar otras formas de cloxacilina, como la cloxacilina benzatina.

25 Otros agentes activos preferentes incluyen beta-lactamas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, quinolonas, fosfomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y antibióticos macrólidos.

Las combinaciones preferentes de agentes activos incluyen amoxicilina y ácido clavulánico; agente activo de penicilina y aminoglucósido; cloxacilina y tilosina; y un antibiótico y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

Sin embargo, puede utilizarse en la presente invención sustancialmente cualquier antibiótico, agente activo no antibiótico o derivados funcionales de los mismos.

30 Por ejemplo, los autores de la invención explican con ejemplos que la invención funciona de manera similar también cuando el agente activo es una base de tilosina, cefapirina sódica o antibiótico cefapirina benzatina.

35 Resultó sorprendente asimismo concluir que la velocidad de liberación puede verse afectada dependiendo del tipo de agente activo utilizado. Cuando el tipo/cantidad de sílice y tensioactivo se mantienen constantes, la alteración del agente activo de la cefapirina y la cloxacilina (ambas mantenidas a una concentración de aproximadamente 4,5 % p/p) tuvo como resultado una tasa de liberación muy diferente. La cefapirina se liberó mucho más lentamente que la cloxacilina. Esto ilustra que al ajustar el tipo y posiblemente la concentración de agente activo (y si es apropiado, la sílice y el tensioactivo), se puede conseguir una liberación deseada de sustancialmente cualquier agente activo.

40 Preferentemente, el agente activo está micronizado. Debe interpretarse que el significado del término micronizado es una partícula con un diámetro medio de masa d50 entre 1 y 20 µm. La micronización ayuda a reducir la velocidad de sedimentación. Además, las partículas más grandes pueden formar puentes delante de la boquilla de la jeringa, que pueden llegar a afectar la capacidad de jeringa. A lo largo de la presente memoria descriptiva, debe entenderse que el término inyectabilidad o capacidad de la jeringa significan la facilidad de administración del medicamento al animal a través de una jeringa. Esto se ve afectado normalmente por la viscosidad, así como por el tamaño de partícula de los fármacos o excipientes de formulación, que a veces pueden bloquear parcial o totalmente la punta del trayecto de la jeringa durante la administración del medicamento.

Sílice coloidal hidrófoba

A lo largo de la presente memoria descriptiva, debe interpretarse que el término sílice coloidal hidrófoba significa partículas de sílice amorfa ahumada con un diámetro máximo de una sola partícula de sílice entre aproximadamente 1 nm y 1000 nm (1 µm).

50 Más adelante en la presente memoria descriptiva se proporciona una explicación adicional de las características y los usos conocidos de la sílice coloidal hidrófoba. Esto sirve para ilustrar que el uso de la presente invención de sílice coloidal es muy diferente a los usos anteriormente conocidos como agente espesante y/o anti-apelmazantes

Preferentemente, la sílice coloidal hidrófoba es dióxido de silicio coloidal ahumado.

5 Actualmente, están disponibles muchos tipos diferentes de sílice coloidal ahumada. Las personas experta en la materia apreciarían que todos los tipos de sílice coloidal ahumada disponibles actualmente y futuros proporcionarán las mismas ventajas que se explican en el presente documento. Como se ilustra en la presente memoria descriptiva, se observó que el dióxido de silicio coloidal ahumado es particularmente eficaz.

La sílice coloidal ahumada tiene propiedades hidrófobas.

Los autores de la invención han identificado que la sílice coloidal hidrófoba es significativamente más eficaz que la sílice coloidal hidrófila para alterar el perfil de liberación del agente activo, al mismo tiempo que se mantiene la viscosidad relativamente baja y/o sustancialmente inalterada.

10 Se trató de un resultado sorprendente, ya que las formulaciones en las que se utiliza sílice coloidal hidrófoba tienen una viscosidad más baja que aquellas en las que se utiliza su contrapartida hidrófila. Se conoce el uso de sílice coloidal hidrófila como agente espesante, que imparte un perfil de liberación más lento como resultado de la composición espesada.

15 En cambio, cuando los autores de la invención utilizaron sílice hidrófila, la inclusión de un tensioactivo tendió a aumentar la viscosidad de la composición más que cuando se utilizó sílice hidrófoba en comparación. Este fue un resultado particularmente sorprendente, ya que el uso de sílice hidrófoba en lugar de sílice hidrófila en la presente invención tendió a proporcionar un mayor control de la liberación del agente activo.

Un dióxido de silicio coloidal hidrófobo disponible en el mercado preferente es Aerosil® R972 (distribuido por Aerosil).

20 Preferentemente, la concentración de sílice coloidal es entre 0,1-5 % p/p. Se observó que esta cantidad es particularmente eficaz cuando se utiliza en un tratamiento de mastitis durante el período de lactancia, según las posologías preferentes explicadas en el presente documento.

25 Más preferentemente, la concentración de sílice coloidal hidrófoba es entre el 1-3 % p/p. Una cantidad particularmente preferente de sílice coloidal hidrófoba fue del orden de 1,75 % p/p. Por ejemplo, se observó que permitía una liberación adecuada de la sustancia activa durante el período de tratamiento (normalmente 24 horas) para mantener la cloxacilina por encima de la MIC90, pero sin dejar al mismo tiempo de proporcionar un WHP beneficiosamente más corto que los productos de referencia competidores. Se trata únicamente un ejemplo de cómo el mecanismo de liberación controlada de la presente invención puede ser utilizado eficazmente.

30 Tal como se ha explicado, la cantidad de sílice coloidal hidrófoba utilizada puede estar regida parcialmente por el tipo de activo empleado y la velocidad de liberación deseada. Por ejemplo, se ha demostrado que la cefapirina se libera considerablemente más despacio desde la base de la composición que cloxacilina.

Por esta razón, se puede optar por reducir la cantidad de sílice coloidal para conseguir una tasa de liberación similar a la proporcionada cuando se usa cloxacilina, si se desea.

35 Los protocolos in vivo son perfectamente conocidos en la industria y proporcionan una prueba directa para determinar la concentración en la leche de agente activo resultante a partir de una composición dada. A partir de dichos estudios, las personas expertas en la materia podrán ajustar fácilmente la cantidad de sílice coloidal (o, para el caso, el activo, o la cantidad/tipo de tensioactivo) para conseguir la velocidad de liberación deseada de sustancialmente cualquier composición.

40 En general, los autores de la invención observaron que cuanto mayor es la concentración de sílice coloidal hidrófoba en la base de la composición, más lenta es la velocidad de liberación del agente activo. Cabe destacar que es importante que esta velocidad de liberación lenta pueda conseguirse sin afectar demasiado a la viscosidad de las composiciones. En las composiciones competidoras, como NitroClox™ AP u Orbenin™ AP, solo se puede conseguir una velocidad de liberación similar a través de una viscosidad mucho más alta, que tiene numerosas desventajas, tal como se ha explicado.

45 Tensioactivo

A lo largo de la presente memoria descriptiva, debe interpretarse que el término tensioactivo significa cualquier compuesto que reduce la tensión superficial de un líquido, cualquier compuesto que reduce la tensión interfacial entre dos líquidos o cualquier compuesto que reduce la tensión interfacial entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos también pueden actuar como emulsionantes, detergentes, agentes humectantes, etc.

50 Preferentemente, el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

Sin embargo, los autores de la invención consideran que los tensioactivos anfóteros, aniónicos o catiónicos también deberían funcionar.

Preferentemente, el tensioactivo no iónico tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) en el intervalo entre 0,5 y 30.

Más preferentemente, el tensioactivo no iónico tiene un intervalo de HLB entre 4 y 16.

5 Más preferentemente, el tensioactivo se elige del grupo seleccionado entre ésteres de sorbitano, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, estearatos de polioxietileno y monooleato de óxido de polietileno, y combinaciones de los mismos.

Sorprendentemente, algunos tensioactivos parecieron funcionar mejor que otros a la hora de controlar la velocidad de liberación de un agente activo seleccionado.

Por ejemplo, el 0,1 % p/p de oleato de PEG12 tuvo un mayor efecto en reducir la velocidad de liberación de cloxacilina que el 0,1 % p/p de Span 80, mientras que todas las demás variables se mantuvieron constantes.

10 Preferentemente, el tensioactivo está en una concentración entre 0,01 y 10 % p/p.

Los autores de la invención han observado que cuanto más tensioactivo hay en la base de la composición, más lenta es la velocidad de liberación del agente activo.

Por esta razón, la cantidad/tipo de tensioactivo y/o la relación entre el tensioactivo y la sílice coloidal pueden proporcionar un medio para controlar la velocidad de liberación del agente activo.

15 Preferentemente, la relación de sílice coloidal a tensioactivo está entre 1:100 y 500:1.

Más preferentemente, la relación de sílice coloidal a tensioactivo está entre 1:5 y 6:1.

20 Opcionalmente, la base puede incluir más de un tipo de tensioactivo. Sería razonable esperar que el perfil de liberación de la composición resultante (y otras características como WHP) se pueda controlar más finamente mediante el uso de una combinación de tensioactivos en una sola composición y/o en diferentes composiciones administradas durante el curso del tratamiento.

Aceite

25 En muchas composiciones, son necesarios aceites como vehículo. Por ejemplo, las composiciones antibióticas que incluyen activos como la cloxacilina o la cefapirina se basan normalmente en un vehículo aceitoso. Por ejemplo, esto ayuda a que la composición se administre como una infusión a través del canal de la teta o una inyección y/o se consiga una estabilidad química suficiente durante el periodo de validez.

Preferentemente, el aceite tiene una baja viscosidad.

El uso de un aceite de baja viscosidad ayuda a garantizar que la composición resultante retenga una baja viscosidad. Esto puede ayudar a asegurar que la composición tiene una buena distribución dentro de la ubre, que sea fácil de re-dispersar después del almacenamiento y que sea fácil de administrar a través de una jeringa.

30 Preferentemente, la viscosidad del aceite es entre 1 y 100 mPas a 20 °C.

Más preferentemente, la viscosidad del aceite es inferior a 40 mPas a 20°C.

Más preferentemente, el aceite se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media (p. ej., Miglyol 812 o Miglyol 840), oleato de etilo, parafina líquida ligera, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Sin embargo, deberá apreciarse que es posible utilizar otros aceites de baja viscosidad similares para la presente invención.

35 Preferentemente, el aceite tiene una baja densidad entre 0,80 y 0,99 g/cm³.

40 Tal como se ilustra en la Figura 6, los autores de la invención observaron que los diferentes aceites utilizados alteraron la tasa de recuperación del agente activo. El efecto no fue tan pronunciado cuando se comparó con las alteraciones en el tipo/cantidad de tensioactivo, sílice coloidal o agente activo utilizado. Por lo tanto, es posible que dichos cambios se deban simplemente a la viscosidad del aceite y la de la composición resultante. Por lo tanto, en una realización preferente, se emplea un aceite de menor viscosidad para mantener una menor viscosidad de la composición.

Sin embargo, los autores de la invención consideran también que el aceite puede estar interactuando con uno o más de los componentes en la base de la composición para afectar la tasa de recuperación del agente activo de otra forma diferente a la de simplemente una liberación controlada en relación con la viscosidad.

45 Viscosidad de la composición final

Evidentemente, la viscosidad de la composición puede adaptarse a los requisitos específicos que se necesiten. Para algunas composiciones, se puede usar una viscosidad relativamente alta. En otros, se puede mantener una baja viscosidad sin agregar excipientes como espesantes o aceites de alta viscosidad. Dichos modificadores de la

viscosidad también pueden contribuir, si es necesario, al perfil de liberación del activo.

Los intervalos y valores de viscosidad preferentes que se explican a continuación son aquellos que los autores de la invención han observado que son particularmente beneficiosos para el tratamiento intramamario de la mastitis durante el período de lactancia.

- 5 A no ser que se especifique de otra forma, las viscosidades de la composición a la que se hace referencia en la presente memoria descriptiva se basan en mediciones a través de un procedimiento de cilindro concéntrico a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C. La viscosidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención está por debajo de 1000 mPas cuando se mide en estas condiciones.

Más preferentemente, la composición final tiene una viscosidad por debajo de 300 mPas.

- 10 Lo más preferentemente, la composición tiene una viscosidad por debajo de 150 mPas.

NitroClox™ AP y Orbenin™ AP tienen una viscosidad por encima de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y una temperatura de 20 °C. De manera similar, los tratamientos de mastitis de vaca seca u otras composiciones que incluyen sílice coloidal tienen normalmente una viscosidad muy por encima de este límite superior.

- 15 Los autores de la invención identificaron que una composición para el tratamiento de mastitis durante el período de lactancia que tiene preferentemente una viscosidad por debajo de 1000 mPas (y más preferentemente por debajo de 300 mPas) puede proporcionar mejores características por lo que respecta a una buena capacidad de jeringa, capacidad de re-dispersión, distribución de la ubre y/o corto WHP en comparación con composiciones competidoras como NitroClox™ AP y Orbenin™ AP. Estas características beneficiosas pueden retenerse al mismo tiempo que se asegura que el perfil de liberación del activo se controla adecuadamente para permitir que el activo se mantenga sustancialmente por encima del MIC90 durante todo el período de tratamiento.
- 20

Procedimiento de tratamiento preferente

La composición descrita en el presente documento se utiliza para tratar la mastitis como infusión intramamaria durante el período de lactancia.

- 25 En el caso de que la mastitis surja durante el período de lactancia, la composición se puede emplear en ganado bovino, ovino o en otros animales normalmente utilizados para la producción comercial de leche.

Esto ayuda a diferenciar el uso preferente de la presente invención del tratamiento de mastitis en período seco (es decir, tratamiento fuera del período de lactancia).

- 30 Sin embargo, está claro que la presente invención se puede utilizar para tratar sustancialmente cualquier afección o enfermedad dependiendo del agente activo seleccionado. El concepto que subyace tras la invención de la composición no debe limitarse a composiciones para el tratamiento intramamario de la mastitis.

- 35 De acuerdo con un aspecto más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para tratar una infección microbiana en un animal que lo necesita con una composición como sustancialmente tal como se describe en el presente documento en el que el procedimiento incluye la etapa de administración de la composición por infusión intramamaria.

El procedimiento de administración de la composición puede ser normalmente por infusión a través del canal del pezón.

Preferentemente, el procedimiento incluye una posología de entre 1 y 12 dosis de 1-10 g de composición con un régimen de tratamiento de administración cada 12, 24 o 48 horas.

- 40 Más preferentemente, el procedimiento incluye una posología de 3 o 6 dosis de 5 g de composición con un régimen de tratamiento de 24 horas durante un período de tratamiento de 48 horas (3 dosis) a 120 horas (6 dosis).

Esta posología puede ser suficiente para tratar con éxito a un animal con mastitis preclínica o clínica durante el período de lactancia.

- 45 Después de calcular el WHP, la producción de ordeño normal puede reanudarse nuevamente. Una vez más, los autores de la invención observaron que el WHP de la presente invención puede ser sustancialmente más bajo que otras formulaciones actualmente disponibles, como NitroClox™ AP cuando se compararon los mismos períodos de tratamiento.

- 50 La Figura 14 ilustra una composición de la presente invención que tiene un WHP de 72 horas en comparación con NitroClox™ AP con un WHP de 108 horas (régimen de tratamiento tres dosis a intervalos de 24 h). Según los supuestos en el párrafo a continuación, esto equivaldría a un aumento de beneficios de 24 \$ por vaca debido a un WHP 36 horas más corto. Si se multiplica con respecto a una granja lechera grande, o incluso todo un país, se

puede apreciar fácilmente la importancia de esta invención.

5 El aumento del beneficio de 24 \$por vaca presupone lo que se entiende generalmente en la industria láctea de Nueva Zelanda, tal como se describe a continuación. Cada ordeño proporciona normalmente aproximadamente 10 l de leche (que equivale a 1 kg de sólidos lácteos) y un agricultor vende 1 kg de sólidos lácteos por 8 \$a una empresa como Fonterra. Asimismo, cada vaca será ordeñada normalmente cada 12 horas.

Un uso particularmente ventajoso de la presente invención puede ser los tratamientos de combinación de diferentes composiciones que tienen diferentes perfiles de liberación durante el período de tratamiento.

10 Para ilustrar esto, un tratamiento de mastitis puede abarcar el uso inicial de una composición de liberación del activo relativamente lenta durante la primera parte del período de tratamiento, sin embargo, en este/os último(s) tratamiento(s) se puede emplear una composición de liberación del activo más rápida.

15 Esto puede ayudar en el sentido de que pueden requerirse menos tratamientos en el comienzo del período de tratamiento. También puede ayudar a asegurar que el activo se mantiene por encima del MIC90. Hacia el final del período de tratamiento, se puede utilizar una composición de liberación más rápida esencialmente para completar los niveles de agente activo. Sin embargo, dado que el activo se libera más rápido, el período WHP puede seguir manteniéndose más corto.

Procedimiento de fabricación preferente

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para fabricar la composición, tal como se ha descrito sustancialmente, que incluye los pasos de:

- 20 a) mezclar el aceite y el tensioactivo en un recipiente para formar una mezcla oleosa homogénea;
- b) dispersar un antibiótico en la mezcla oleosa; y
- c) a continuación, añadir la sílice coloidal hidrófoba a la mezcla oleosa.

Opcionalmente, se mezcla un conservante con el aceite y el tensioactivo al menos de la etapa a). Por ejemplo, pueden usarse como conservantes metil parabeno y propil parabeno.

25 Preferentemente, se esteriliza por calor la mezcla de aceite formada a partir en la etapa a). Por ejemplo, los autores de la invención utilizan una incubación de tres horas a 140 °C y luego dejan que se enfríe la mezcla.

Preferentemente, la etapa b) y la etapa c) utilizan equipos de dispersión de alto cizallamiento.

Preferentemente, se esteriliza térmicamente la sílice coloidal hidrófoba de la etapa c) también antes de añadirse a la mezcla oleosa.

Preferentemente, se mezcla homogéneamente la mezcla de aceite formada después de la etapa c).

30 Los autores de la invención identificaron que la baja viscosidad preferente de la composición también favorece el proceso de fabricación. A diferencia de otras composiciones, no se requiere un etapa de calentamiento adicional para mezclar en un espesante (por ejemplo, hidroxistearina).

Asimismo, la menor viscosidad puede ayudar cuando hay que llenar las jeringas después de la fabricación de la composición y antes de la administración.

35 El uso preferente de agentes activos micronizados también ayuda a prevenir la rápida sedimentación de la composición. Además, los autores de la invención consideran posible que la liberación de un activo micronizado sea más fácil de controlar que los equivalentes no micronizados, posiblemente porque la distribución del tamaño de partícula es probablemente más consistente. Asimismo, es posible que cualquier interacción con otros componentes dentro de la composición tenga mayor probabilidad de mejorarse con el área de superficie mayor de las partículas micronizadas más pequeñas.

Otros antecedentes de sílice coloidal

45 Normalmente, la sílice coloidal ahumada, como por ejemplo dióxido de silicio coloidal, se utiliza como modificador de la viscosidad, y más particularmente, como agente espesante en formulaciones líquidas. A continuación, se presentan algunos ejemplos de cómo se ha empleado la sílice coloidal hidrófoba. En correspondencia con lo que se ha venido a entender habitualmente en la técnica, se sabía que la sílice coloidal hidrófoba favorecía la alteración de la liberación de activos de una composición, pero solo en el sentido de su actuación como un espesante. Tal como se ha explicado, generalmente, cuanto más espesa se hace una composición, más lento es el perfil de liberación del activo y lo contrario. Este es un concepto completamente diferente del de la presente invención.

50 El documento NZ523128 desvela un producto veterinario empapado que incluye un activo disuelto en un disolvente que luego se adsorbe en un medio de absorción, como sílice ahumada Aerosil R972, dispersando después el

disolvente en otro líquido que contiene otro activo disuelto o suspendido en él.

5 El documento WO 03070155 desvela una formulación para administración oral que incluye un agente activo suspendido en una matriz oleosa, con tensioactivo y dióxido de silicio coloidal. La composición se convierte en una solución viscosa con la adición de aceite vegetal hidrogenado, que incluye cera de abeja amarilla como agente de suspensión, lecitina. Se emplea dióxido de silicio como ayuda para la dispersión y HCl de pseudoefedrina, para su uso en una cápsula de gelatina.

El documento WO0160409 desvela una formulación de pasta que incluye un agente activo, sílice ahumada, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante y un vehículo. El modificador de la viscosidad incluye PEG 200-600, monoetilamina, glicerol y propilen glicol.

10 El documento W09824436 desvela una formulación de gel que incluye dióxido de silicio coloidal y triacetina.

El documento JP 3153623 (basado en la traducción al inglés del Resumen) desvela una composición farmacéutica semisólida para administración oral. La composición incluye un fármaco, un líquido fisiológicamente aceptable, un aceite comestible, un dióxido de silicio coloidal, estearato de aluminio o un polietilen glicol de alto peso molecular.

15 El documento US 4980175 desvela composiciones líquidas para administración oral, que incluyen un ingrediente antiácido (hidróxido de aluminio, etc.) y dióxido de silicio coloidal suspendido en triglicéridos de cadena media. Se incluye un emulsionante (monooleato de hexaglicerol) para reducir el sabor del aceite.

El documento US 4781920 desvela una pasta antihelmíntica que incluye aceite mineral, agente tensioactivo polisorbato 20, sílice ahumada y resina de tetramisol.

20 El documento WO2011/150481 desvela una composición intramamaria con un antibiótico, un aceite y un tensioactivo, y hay una sílice coloidal en la lista.

25 Estos documentos no desvelan que la combinación de los componentes (y en particular el tensioactivo y la sílice coloidal hidrófoba) interactúen para proporcionar un mecanismo de liberación controlada del antibiótico. Asimismo, aquellos que incluyen tanto tensioactivo como sílice coloidal hidrófoba se describen como composiciones líquidas viscosas o pastas que no entrarían dentro del ámbito de la presente invención (una composición con una viscosidad por debajo de 1000 mPas). La sílice coloidal hidrófoba utilizada en dichas composiciones se utiliza normalmente como modificador de la viscosidad (espesante) para impartir directamente una liberación controlada.

30 En otros casos, se utiliza la sílice coloidal ahumada para formulaciones de comprimidos o polvos como agente fluido. AEROSIL explica otras aplicaciones típicas de sílice coloidal en su sitio web, como el anti-apelmazante y un estabilizador (www.aerosil.com). La sílice coloidal ahumada existe en partículas (denominadas partículas primarias, secundarias o terciarias en función de su nivel de agregación y/o aglomeración).

Como consecuencia del estrés mecánico, la estructura terciaria de sílice se descompone en agregados primarios o secundarios, el sistema se vuelve más fluido y disminuye la viscosidad. Una vez que vuelve al reposo, se vuelve a construir la estructura terciaria de las partículas de sílice aglomeradas y la viscosidad recupera su valor original.

35 Tal como se indica en la Información Técnica 1279, Aerosil, Degussa, las calidades hidrófobas de AEROSIL® ("R") han sido tratadas durante la fabricación para obtener una superficie hidrófoba. Durante este proceso, se hacen reaccionar los grupos silanol. Cabe señalar que los tipos de AEROSIL® hidrófobos suelen presentar una menor eficiencia de espesamiento en comparación con los tipos hidrófilos.

40 Por lo tanto, para las formas de dosificación líquidas, se recomienda sílice ahumada hidrófila para el control de la viscosidad y, por lo tanto, se recomienda una liberación más lenta del agente activo y sílice ahumada hidrófoba para para estabilización, para evitar que se formen sedimentos duros (es decir, apelmazamiento), especialmente durante el almacenamiento (www.aerosil.com).

El principio general empleado en la formulación química es: un aumento de la concentración de agente espesante en una formulación, la mayor la viscosidad y la liberación del agente activo más lenta de la formulación resultante.

45 Por lo tanto, fue sorprendente observar que la alteración de los componentes de la presente composición influye sustancialmente en el perfil de liberación del agente activo sin afectar demasiado a la viscosidad. Esto se ilustra claramente en los ejemplos proporcionados en la presente memoria descriptiva.

50 Tal como se ilustra en la figura 10, la liberación de cloxacilina de una composición preferente puede controlarse finamente y extenderse con concentraciones en la leche por encima de MIC90 = 0,5 mg/l (para la Cloxacilina en Nueva Zelanda, número tomado de Salomon y col, 1998 J Dairy Sci 81:570- 578) durante más de 48 horas tras el tratamiento (ejemplo 17). Esto no se puede conseguir con los productos actuales en el mercado con un régimen de tratamiento de 48 horas, como NitroClox™ AP (Figura 13) y Orbenin™ AP (Figura 15), aunque la viscosidad sea mucho mayor en comparación.

La sílice coloidal se ha empleado en la formulación Orbenin™ AP fabricada por Pfizer, pero solo para usos

convencionales, como por ejemplo espesante y/o agente anti-apelmazante. Se añade otro espesante, hidroxistearina, a la sílice coloidal para aumentar la viscosidad de la formulación que se utiliza para lograr una liberación lenta del agente activo. No hay inclusión de un tensioactivo en la formulación de Orbenin™ AP, a diferencia de la presente invención.

- 5 Como resultado del espesante utilizado en la composición Orbenin™ AP, tiene una viscosidad mucho mayor que la conseguida con la presente invención (tal como se describe en los ejemplos). Tal como se ha explicado, esto puede conllevar problemas con la inyectabilidad. Por lo tanto, los autores de la invención consideran que la presente invención, con la que se puede conseguir una viscosidad más baja al mismo tiempo que es posible controlar la liberación del agente activo de manera eficaz, presenta ventajas significativas con respecto a Orbenin™ AP.
- 10 El documento WO 87/03876 también desvela una formulación de tratamiento/prevencción para la mastitis durante el período seco. El documento WO 87/03876 explica el uso de sílice coloidal junto con la adición de otros espesantes para proporcionar una formulación viscosa. Nuevamente, el resultado de esta formulación altamente viscosa es proporcionar una liberación controlada del activo durante un período de tratamiento más prolongado (durante el período seco frente al período de lactancia). Esto es diferente al uso de sílice coloidal en la presente invención.
- 15 El documento WO 03/063877 también desvela el uso de sílice coloidal para el tratamiento de mastitis durante el período seco. Una vez más, el objetivo es proporcionar una formulación de alta viscosidad utilizando sílice coloidal como espesante para la liberación lenta del antibiótico.

20 El documento US 4.401, 674 desvela una formulación intramamaria que contiene penicilina y un tamiz molecular. La sílice coloidal es diferente de los tamices moleculares. Los tamices moleculares tienen normalmente unos pocos micrómetros (μm) de diámetro, lo cual los hace considerablemente más grandes que las partículas de sílice coloidal. A diferencia de la sílice coloidal, los tamices moleculares no tienen propiedades espesantes y, siendo así, no se emplean normalmente como agentes espesantes.

25 La columna 1, línea 54 a 58 del documento US 4.401, 674 explica que si se va a utilizar la formulación para vacas en lactancia, se puede añadir un agente emulsionante (o alternativamente un aceite de coco) a la composición para "acelerar la mezcla de la composición con las secreciones acuosas en la ubre". Esto es bastante diferente del concepto de la presente invención, en el que parece ser que el tensioactivo interactúa químicamente con la estructura de la sílice para impartir un cambio en la velocidad de liberación. Por ejemplo, la velocidad de liberación del agente activo se ralentiza al aumentar la concentración de tensioactivo. Dependiendo del tipo/cantidad de tensioactivo, sílice y/o agente activo, la puede alterarse velocidad de liberación del agente activo de la composición, y lo que es más importante, sin afectar demasiado la viscosidad.

30

Asimismo, el documento US 4.401.674 no desvela ni da a conocer que un agente emulsionante alterare la velocidad de liberación del agente activo. Simplemente se proporciona para acelerar la mezcla de la composición.

Breve descripción de los dibujos

35 Otros aspectos de la presente invención se pondrán de manifiesto con la siguiente descripción que se proporciona únicamente a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- Figura 1 Comparación de las viscosidades dinámicas entre las composiciones de tratamiento de mastitis (tratamiento del período de lactancia)
- Figura 2 Influencia del tensioactivo en la tasa de recuperación del agente activo (in vitro)
- Figura 3 Influencia del tensioactivo en la tasa de recuperación del agente activo (in vitro)
- 40 Figura 4 Influencia de la concentración de sílice coloidal en la tasa de recuperación del agente activo (in vitro)
- Figura 5 Influencia del tipo de sílice coloidal (hidrófobo frente a hidrófilo) en la tasa de recuperación del agente activo (in vitro)
- Figura 6 Influencia del aceite en la tasa de recuperación del agente activo (in vitro)
- Figura 7 Ejemplo de biodisponibilidad de cloxacilina en tejidos 2 horas después del tratamiento (in vivo)
- 45 Figura 8 Influencia del tipo de agente activo en la concentración de agente activo en leche (in vivo)
- Figura 9 Influencia del tipo de agente activo en la concentración de agente activo en leche (in vivo)
- Figura 10 Influencia en las características de la composición en WHP (in vivo)
- Figura 11 Influencia en el número de tratamientos de la composición de ejemplo 1 en WHP (in vivo)
- 50 Figura 12 Determinación de WHP de la composición del Ejemplo 1 sobre la base de las directrices de ACVM (in vivo)

Figura 13 Comparación de tratamiento entre la composición del Ejemplo 1 y NitroClox™ AP (in vivo)

Figura 14 Comparación de WHP entre la composición del Ejemplo 1 y NitroClox™ AP (in vivo)

Figura 15 Comparación de tratamiento entre la composición del Ejemplo 1 y Orbenin™ AP (in vivo)

Figura 16 Comparación de WHP entre la composición del Ejemplo 1 y Orbenin™ AP (in vivo)

5 **Modos de realización de la invención óptimos**

PARTE 1: Ejemplos de composiciones

Ejemplo 1		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62 %
Metil parabeno	3,75	0,075 %
Propil parabeno	1,25	0,025 %
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75 %
Span 80	25	0,50 %
Miglyol 812	4651,5	93,03 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 2		
	mg	% p/p
Cefapirina sódica	220,9	4,42 %
Metil parabeno	3,75	0,075 %
Propil parabeno	1,25	0,025 %
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75 %
Span 80	25	0,50 %
Miglyol 812	4651,5	93,03 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 3		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62 %
Aerosil R972 Pharma	100	2,00 %
Span 80	25	0,50 %
Miglyol 812	4644	92,88 %
Total	5000	100,00 %

ES 2 740 958 T3

Ejemplo 4		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62 %
Aerosil R972 Pharma	150	3,00 %
Span 80	100	2,00 %
Miglyol 812	4519	90,38 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 5		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75 %
Span 80	100	2,00 %
Miglyol 812	4354	87,07 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 6		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25 %
Oleato de PEG12	5	0,10 %
Miglyol 812	4423,5	88,47 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 7		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25 %
PEG12Oleate	2,5	0,05 %
Miglyol 812	4426	88,52 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 8		
	mg	% p/p

ES 2 740 958 T3

(continuación)

Ejemplo 8		
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25 %
Span 80	2,5	0,05 %
Miglyol 812	4426	88,52 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 9		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25 %
Span 80	5	0,10 %
Miglyol 812	4423,5	88,47 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 10		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25 %
Span 80	25	0,50 %
Miglyol 812	4403,5	88,07 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 11		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25 %
Span 80	50	1,00 %
Miglyol 812	4378,5	87,57 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 12		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %

ES 2 740 958 T3

(continuación)

Ejemplo 12		
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25 %
Span 80	100	2,00 %
Miglyol 812	4328,5	86,57 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 13		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	150	3,00 %
Span 80	100	2,00 %
Miglyol 812	4291	85,82 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 14		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil 200 Pharma	150	3,00 %
Span 80	100	2,00 %
Miglyol 812	4291	85,82 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 15		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18 %
Aerosil R972 Pharma	150	3,00 %
Span 80	100	2,00 %
Aceite de cacahuete	4291	85,82 %
Total	5000	100,00 %

Ejemplo 16		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	200	2,00 %

(continuación)

Ejemplo 16		
Base de tilosina	250	2,50 %

Ejemplo 16		
Aerosil R972 Pharma	400	4,00 %
Span 80	200	2,00 %
Metil parabeno	0,4	0,004 %
Propil parabeno	0,2	0,002 %
Miglyol 812	8949,4	89,49 %
Total	10000	100,00 %

Ejemplo 17		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	437	8,74 %
Aerosil R972 Pharma	150	3,00 %
Span 80	100	2,00 %
Metil parabeno	0,4	0,008 %
Propil parabeno	0,2	0,004 %
Miglyol 812	4312,4	86,25 %
Total	5000	100,00 %

- 5 Ha de advertirse que la cloxacilina sódica utilizada en los Ejemplos 1-17 (y también el Ejemplo 18 que se muestra a continuación) está en forma micronizada. El Ejemplo 14 es un ejemplo comparativo y emplea sílice coloidal hidrófila.

PARTE 2: Ejemplo de la tasa de liberación controlada de agente activo

La Figura 1 ilustra la viscosidad comparativamente baja de la composición preferente de la presente invención en comparación con los productos de referencia actualmente en el mercado.

- 10 Los autores de la invención consideran que las tasas de recuperación en los medios de disolución (mostrados en las Figuras 2-6) son indicativas de las tasas de liberación in vivo.

La Figura 2 ilustra claramente una de las principales ventajas de la presente invención. En comparación con Orbenin™ AP, las dos composiciones de ensayo de la Figura 2 tienen una viscosidad muy baja (90-150 mPas frente a 1080 mPas). Orbenin™ AP puede mantener una liberación de cloxacilina relativamente lenta (aproximadamente 5 %) mediante el uso de un espesante (hidroxiestearina). Esta viscosidad de Orbenin™ AP en comparación con las composiciones actuales se puede visualizar en la Figura 1.

Las dos composiciones de ensayo representadas en la Figura 2 no incluyen un espesante para impartir un perfil de recuperación lenta. En su lugar, se puede utilizar la selección cuidadosa del tensioactivo (Span80 frente a oleato de PEG12) para alterar significativamente el perfil de recuperación de la cloxacilina sin un aumento significativo de la viscosidad. La composición de ensayo que contiene oleato de PEG12 tiene un perfil de recuperación sustancialmente idéntico (si no más lento) que Orbenin™ AP, sin embargo, la viscosidad sigue siendo relativamente baja (180 mPas).

La Figura 3 ilustra que la tasa de recuperación del agente activo puede verse afectada no solo por la elección del

tipo de tensioactivo, sino también por la concentración del mismo. Esto se ilustra por el aumento de la concentración de Span80 (HLB = 4,3) de 0,05 % a 1 % (Ejemplos 8 a 11). Solo se observa un pequeño aumento en la viscosidad, aunque se proporciona una disminución desproporcionada en la recuperación activa.

5 De manera similar, se muestra la alteración de la concentración de Oleato de PEG12 (HLB = 13,7) (Ejemplos 6 y 7), con los cambios correspondientes en el perfil de recuperación. Por lo tanto, esto ilustra que se pueden utilizar diferentes tipos y concentraciones de tensioactivos para controlar el perfil de liberación de las composiciones in vivo.

La Figura 4 ilustra que la concentración de sílice coloidal también afectó las tasas de recuperación del agente activo. Se observó que cuando aumentó la concentración de sílice coloidal (en este caso Aerosil R972) de 1,75 % a 3 % p/p, se redujo la tasa de recuperación.

10 Una vez más, aunque el perfil de recuperación se redujo dramáticamente cuando aumento la concentración de sílice de 1,75 a 3 %, la viscosidad solo aumentó ligeramente de 90 mPas a 127 mPas.

15 La Figura 5 ilustra que el tipo de sílice coloidal puede afectar también a la tasa de recuperación del agente activo. En el presente documento, se demuestra que la sílice coloidal hidrófoba (Aerosil R972) reduce significativamente la tasa de recuperación en comparación con la sílice coloidal hidrófila (Aerosil 200). Esto es a pesar de que la sílice hidrófoba imparte una viscosidad más baja en la composición en comparación con la misma composición utilizando sílice hidrófila. Esto es contrario a lo que se comprende comúnmente en la técnica.

La Figura 6 ilustra que el tipo de aceite utilizado también puede afectar la tasa de recuperación del agente activo.

20 La Figura 7 ilustra la distribución de cloxacilina en diferentes tejidos dos horas después del tratamiento. En este caso, el tejido se define como la ubre que queda directamente después del ordeño, que incluye líquido extracelular, vasos sanguíneos y, posiblemente, algo de leche residual no extraída.

25 Las Figuras 8 y 9 ilustran cómo diferentes agentes activos también pueden afectar el perfil de liberación del propio agente activo, siendo todo lo demás sustancialmente igual. En la Figura 8, cuando la cloxacilina en la composición de ejemplo 1 se reemplaza por cefapirina (tal como se muestra en la composición de ejemplo 2), el perfil de liberación se ralentiza sustancialmente. En la Figura 9, también se observaron diferencias entre la cloxacilina y la tilosina. De hecho, se trató de un resultado sorprendente e indica que la liberación del activo puede estar influida por la interacción con una posible red estructural formada con algunos o todos los excipientes en la base de la composición.

Las Figuras 10 a 14 ilustran cómo el WHP de la composición puede verse afectado por las características de la composición.

30 La Figura 10 ilustra cómo un aumento en la cantidad de sílice coloidal de 1,75 % a 3,00 % w/w puede alterar significativamente el WHP.

La Figura 11 ilustra que el número de tratamientos no afecta al WHP. El WHP es aproximadamente igual, independientemente de si se trata el animal con un régimen de 6 X 24 horas o 3 X 24 horas.

35 La Figura 12 ilustra el WHP calculado para la composición del ejemplo 1 de acuerdo con la guía de ACVM (Compuestos agrícolas y medicamentos veterinarios).

40 La Figura 13 ilustra la efectividad de la composición del ejemplo 1 frente a NitroClox™ AP. De particular interés es que después de cada tratamiento, la cantidad de agente activo sea mayor cuando se administra con la composición del Ejemplo 1 que con NitroClox™ AP, lo cual indica una mayor biodisponibilidad del Ejemplo 1, 24 h después del tratamiento. De manera similar a NitroClox™ AP, la composición del ejemplo 1 no disminuye por debajo de la MIC90 (línea continua) 24 h después del tratamiento, pero se elimina más rápidamente de la leche después del tratamiento final a las 0 h.

La Figura 14 refleja los resultados que se muestran en la Figura 13. Se calcula que la composición del ejemplo 1 tiene un WHP de solo 72 horas en comparación con las 108 horas de NitroClox™ AP.

45 La Figura 15 compara la composición del ejemplo 1 con Orbenin™ AP, aunque con un régimen de tratamiento diferente (6 X 24 horas frente a 3 X 48 horas, respectivamente). Se puede ver que aunque el régimen de tratamiento en el que se utiliza la composición del ejemplo 1 proporciona un nivel mucho más prolongado y constante de agente activo en la leche que el régimen de tratamiento que utiliza Orbenin™ AP, el agente activo se libera de la leche mucho más deprisa después del tratamiento final. Tal como se puede observar, el tratamiento final de Orbenin™ AP es a las 96 horas, mientras que el tratamiento final con la composición del ejemplo 1 es a las 120 horas; proporcionando un período de tratamiento prolongado. La Figura 16 ilustra que el WHP calculado es 12 horas y 24 horas más corto en el régimen de tratamiento de 6 x 24 horas de la composición del ejemplo 1 en comparación con los regímenes de tratamiento de 3 x 48 horas y 5 x 24 horas de Orbenin, respectivamente.

ES 2 740 958 T3

PARTE 3: Procedimiento de fabricación

- a) Se mezcla a fondo Miglyol 812, metil parabeno, propil parabeno y Span 80 para formar una mezcla de aceite homogénea.
- b) Se esteriliza la mezcla a 140 °C durante 3 horas y después se enfría a temperatura ambiente.
- 5 c) En un contenedor separado, se carga la cantidad requerida de Aerosil R972 Pharma.
- d) Se esteriliza a 140 °C durante 3 horas y después se enfría a temperatura ambiente.
- e) Se dispersa y se homogeneiza la cloxacilina sódica en la mezcla de aceite esterilizada.
- f) Se dispersa el Aerosil R972 Pharma esterilizado en la suspensión de aceite esterilizado.
- g) Se homogeneiza la mezcla.

PARTE 3: Estudio con animales

- 10 Como parte de un estudio iniciado en noviembre de 2011, se investigó la eficacia de la formulación del Ejemplo 18, que se detalla a continuación, en el tratamiento de la mastitis bovina.

Ejemplo 18		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	229,2	4,584 *
Metil parabeno	3,75	0,075
Propil parabeno	1,25	0,025
Mono-oleato de sorbitano (Span 80)	25	0,5
Sílice hidrófoba (Aerosil R972 Pharma)	87,5	1,75
Aceite de coco fraccionado (Miglyol812N)	4653,3	93,066
Total	5000	100
* 5 % de excedentes añadidos		

- 15 Los animales utilizados en el estudio fueron vacas lecheras con diagnóstico de mastitis clínica. En el día 0, se obtuvieron muestras de leche para el análisis bacteriológico y se trataron los animales con infusiones intramamarias del Ejemplo 18 tres veces, distanciándose cada tratamiento con 24 horas. La dosis para cada tratamiento fue de 200 mg de cloxacilina como la sal sódica.

En los días 28 y 35, se obtuvieron más muestras de leche para el análisis bacteriológico para determinar la tasa de curación. Una cura bacteriológica con éxito requirió que el animal se curara clínicamente de la mastitis y que el patógeno identificado en la muestra del día 0 estuviera ausente en las muestras del día 28 y del día 35.

- 20 Los resultados provisionales disponibles a partir del 1 de noviembre de 2012 proporcionaron una curación bacteriológica del 69,6 % cuando se trataron con el Ejemplo 18, a partir de -100 vacas inscritas con mastitis clínica y con bacterias gram positivas identificadas en el momento de la inscripción.

- 25 Un estudio comparable es el notificado por MD Wraight, New Zealand Veterinary Journal 51 (1), 26-32, 2003 "A comparative efficacy trial between cefuroxime and cloxacillin as intramammary treatments for clinical mastitis in lactating cows on commercial dairy farms". En este estudio, se administraron 200 mg de cloxacilina en una formulación de acción prolongada en forma intramamaria cada 48 horas durante tres tratamientos, lo cual resultó en una proporción de curación bacteriológica de 64,3 %.

- 30 Los resultados del estudio interino en el Ejemplo 18 demuestran una alta eficacia de las composiciones de la invención, incluso cuando se comparan con tratamientos más intensivos de acción prolongada que usan el mismo activo. Esto indica que obtener un período de retención ventajoso y más corto utilizando las composiciones de la invención no reduce ni compromete la eficacia del tratamiento.

PARTE 4: Estabilidad de la formulación

- 35 Se realizó un estudio de estabilidad en tres lotes del Ejemplo 18. Se envasaron estos lotes en jeringas de polietileno de 5 ml y se almacenaron a temperaturas de almacenamiento y condiciones de humedad designadas de 25 °C/60 % RH, 30 °C/65 % HR y 40 °C/75 % HR. Se registraron las características físicas y químicas de los lotes a intervalos regulares según lo recomendado por ACV. Según los datos de estabilidad, a una temperatura de almacenamiento de 25 °C se espera un período de validez de al menos 18 meses.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para administración intramamaria, incluyendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo, y una base configurada para proporcionar una liberación controlada del al menos un principio activo, incluyendo la base
- 5 una cantidad de sílice coloidal hidrófoba; al menos un aceite, y al menos un tensioactivo, en la que el agente activo es un antibiótico;
- 10 en la que la viscosidad de la composición está por debajo de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C, y en la que la sílice coloidal hidrófoba y el agente activo se dispersan en el aceite.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el agente activo antibiótico
- 15 a. se selecciona del grupo que consiste en beta-lactama, penicilina, cefalosporina, aminoglucósido, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y antibiótico macrocíclico; y/o, b. se selecciona del grupo que consiste en cloxacilina, tilosina, cefapirina y combinaciones de los mismos.
3. La composición según la reivindicación 1 en la que la composición incluye al menos dos agentes activos y la combinación de agentes activos se selecciona entre:
- 20 - amoxicilina y ácido clavulánico; - agente activo penicilina y aminoglucósido; - cloxacilina y tilosina; - un antibiótico y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.
4. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sílice coloidal hidrófoba es dióxido de silicio coloidal ahumado.
- 25 5. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la concentración de sílice coloidal hidrófoba es entre 0,1-5 % p/p o entre 1-3 % p/p.
6. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tensioactivo tiene un HLB entre 0,5 y 30, o un HLB entre 4 y 16.
7. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el tensioactivo es:
- 30 a. un tensioactivo aniónico, catiónico, anfótero o no iónico; o b. un tensioactivo no iónico y se selecciona del grupo que consiste en ésteres de sorbitano, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, monooleato de óxido de polietileno y combinaciones de los mismos.
8. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la concentración del tensioactivo es entre 0,01 y 10 % p/p.
- 35 9. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la relación entre sílice coloidal hidrófoba y tensioactivo en la base es entre 1:100 y 500:1, o entre 1:5 y 6:1.
10. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la base incluye más de un tensioactivo.
- 40 11. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la viscosidad del aceite es:
- a. entre 1 y 100 mPas a 20 °C; y/o b. menos de 40 mPas a 20 °C.
12. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el aceite se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, parafina líquida ligera, oleato de etilo y aceite de sésamo.
- 45 13. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la densidad del aceite es entre 0,80 y 0,99 g/cm³.
14. La composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la composición tiene una viscosidad por debajo de 300 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y una temperatura de 20 °C, o una viscosidad por debajo de 150 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y una temperatura de 20 °C.
- 50 15. Un procedimiento de fabricación de una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que

incluye las etapas de:

- a) mezclar el aceite y el tensioactivo en un recipiente para formar una mezcla oleosa homogénea;
- b) dispersar el agente activo en la mezcla oleosa; y
- c) a continuación, añadir la sílice coloidal hidrófoba a la mezcla oleosa.

- 5 16. Un uso de una composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de mastitis pre-clínica o clínica en un animal que lo necesita.

FIGURA 1

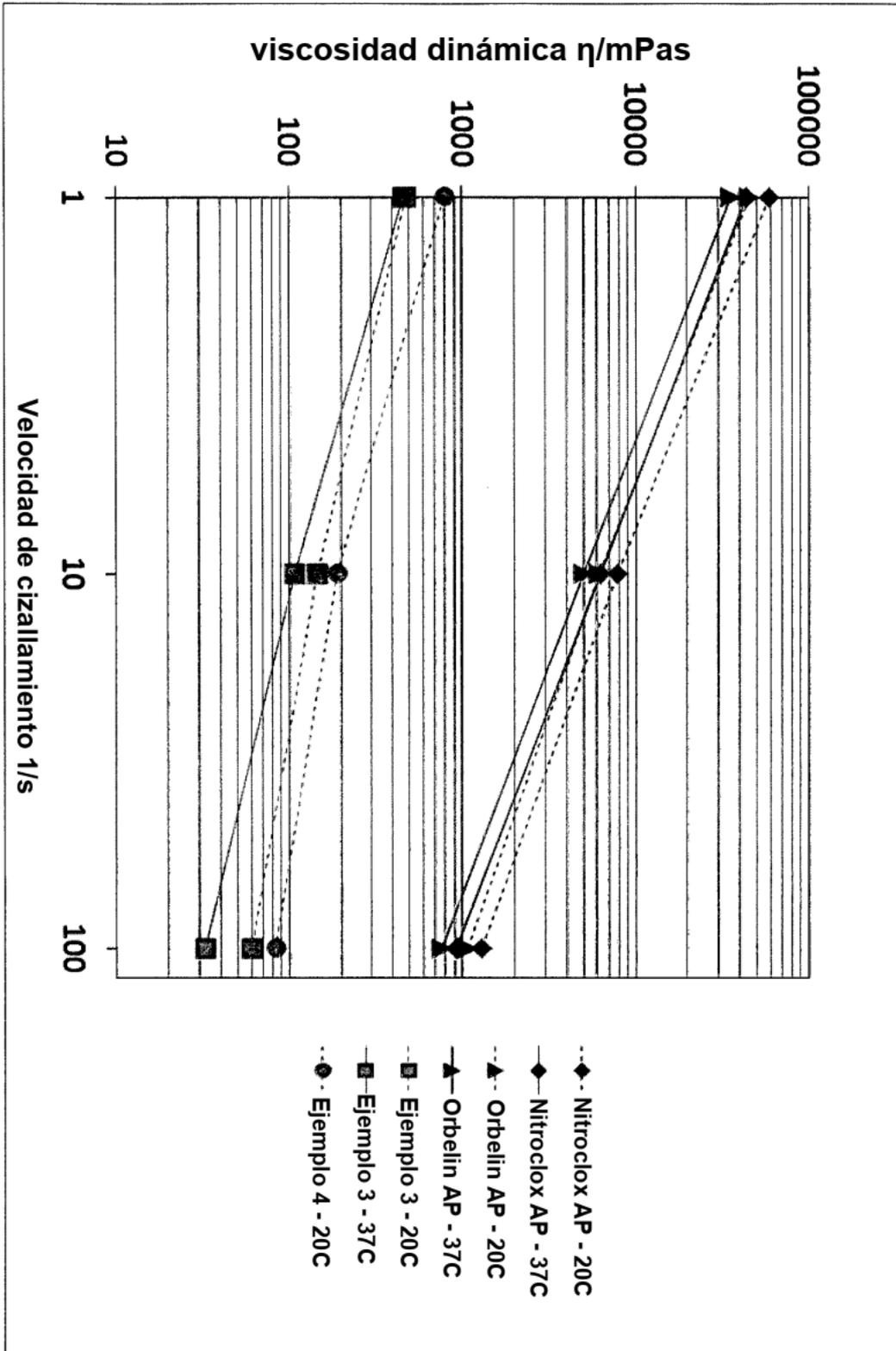


FIGURA 2

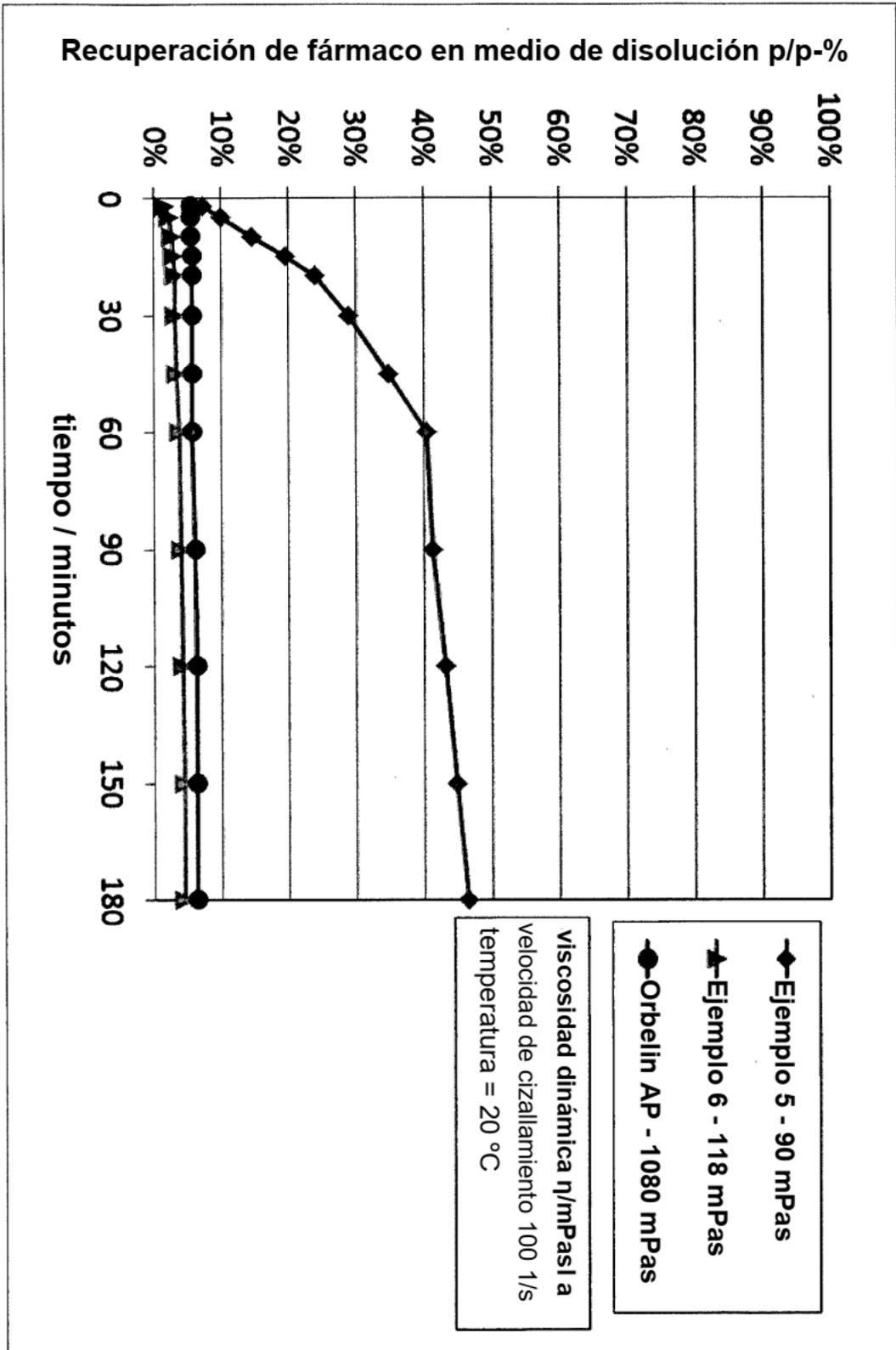


FIGURA 3

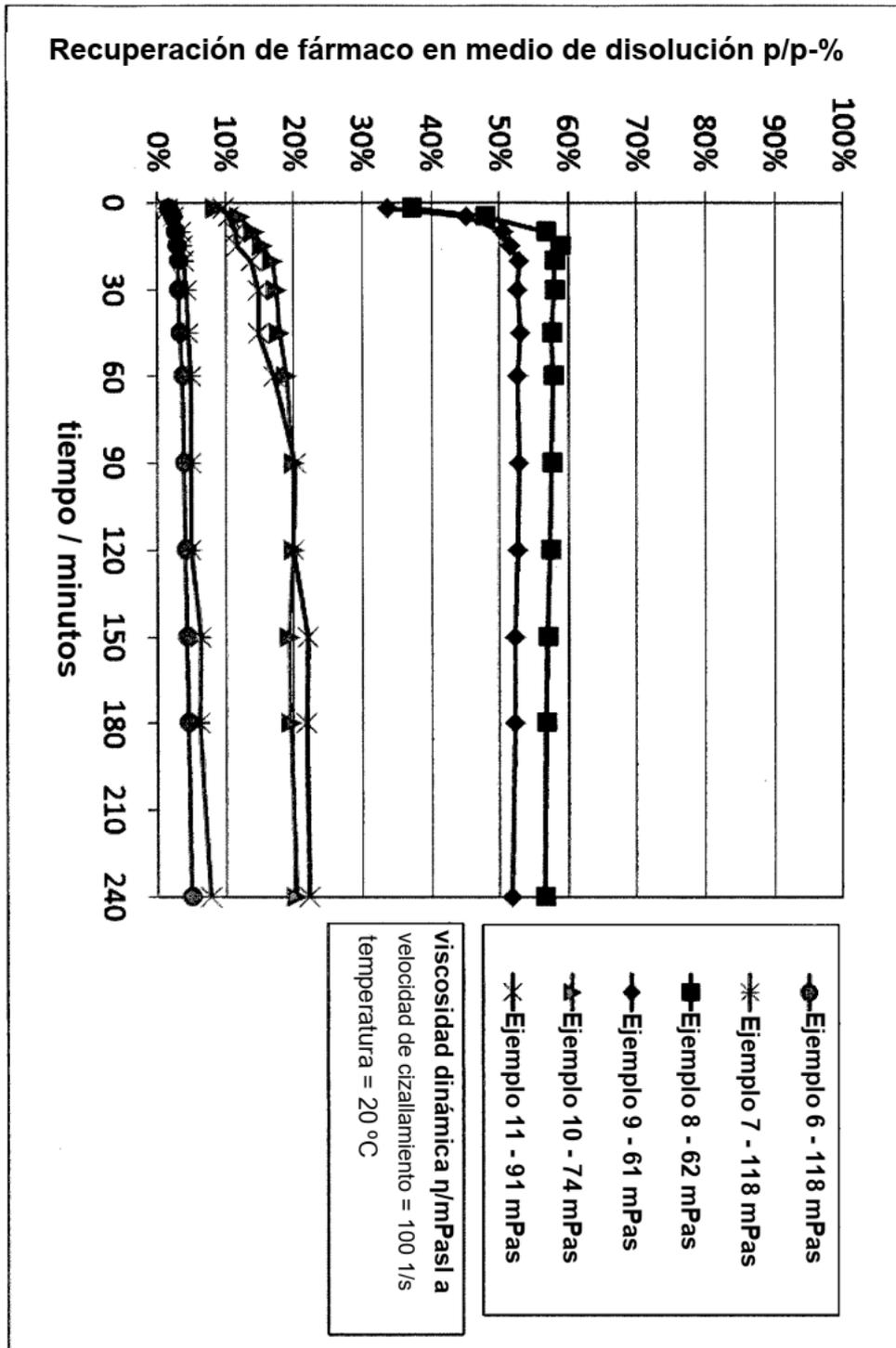


FIGURA 4

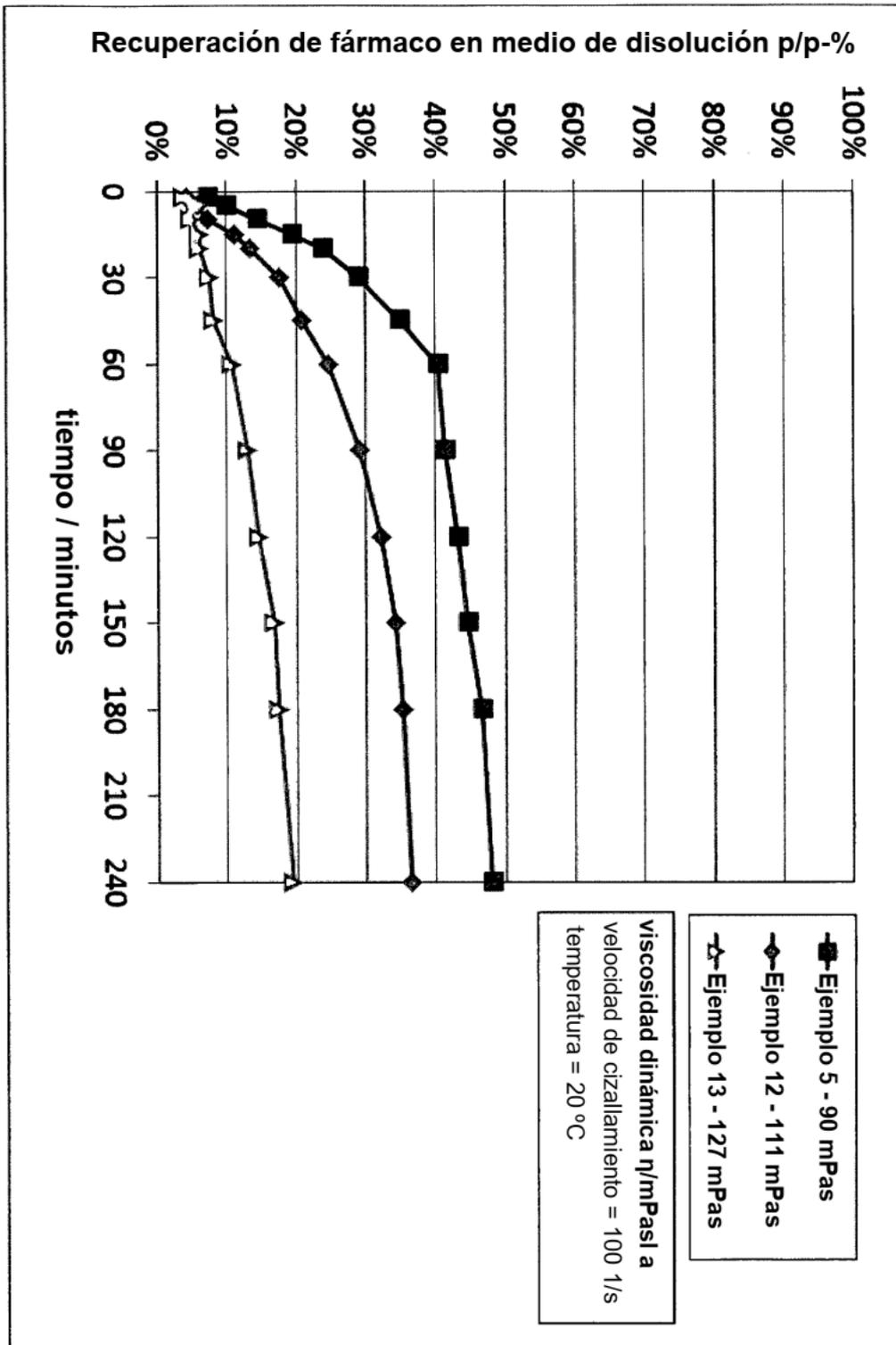


FIGURA 5

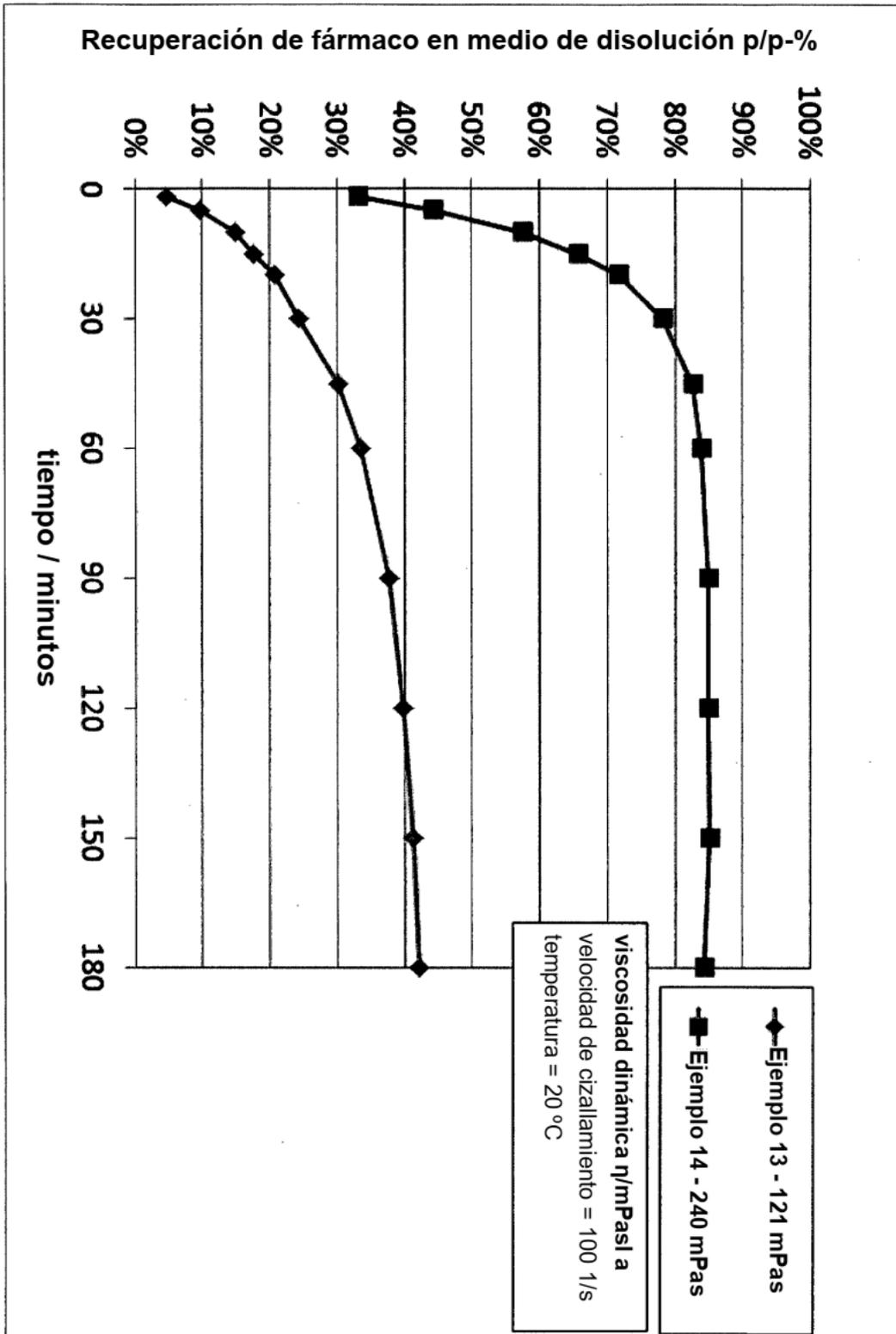


FIGURA 6

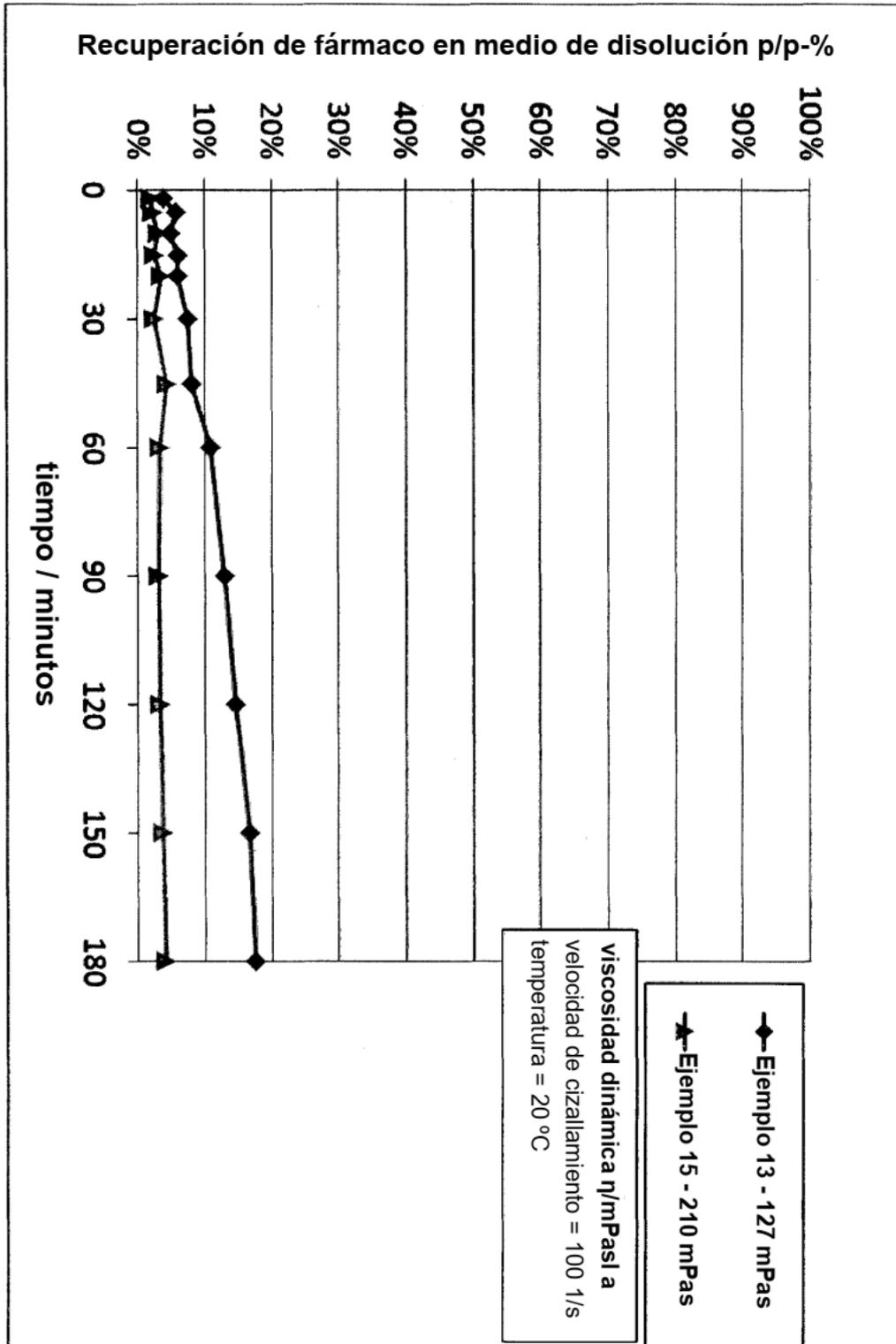


FIGURA 7

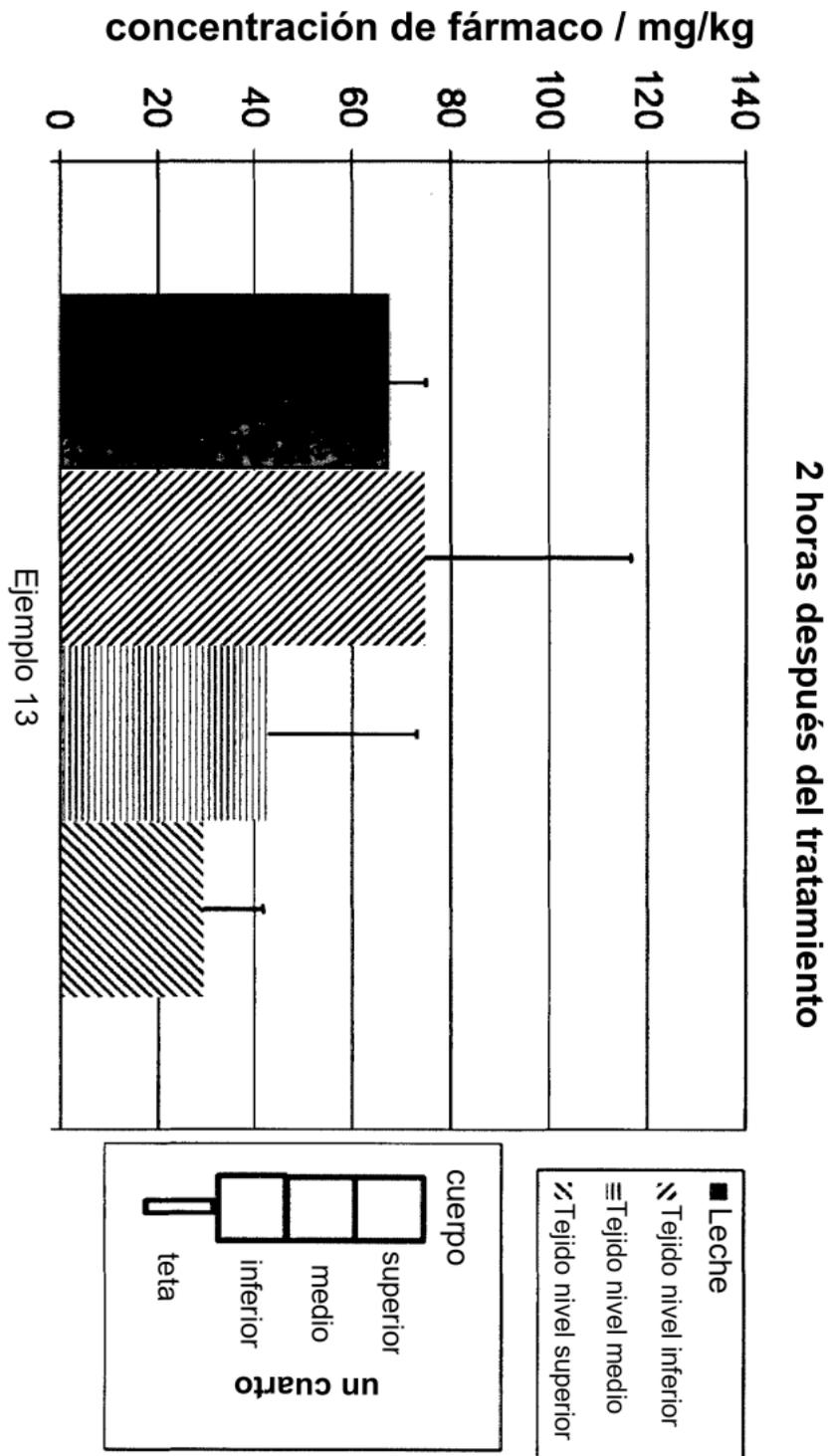


FIGURA 8

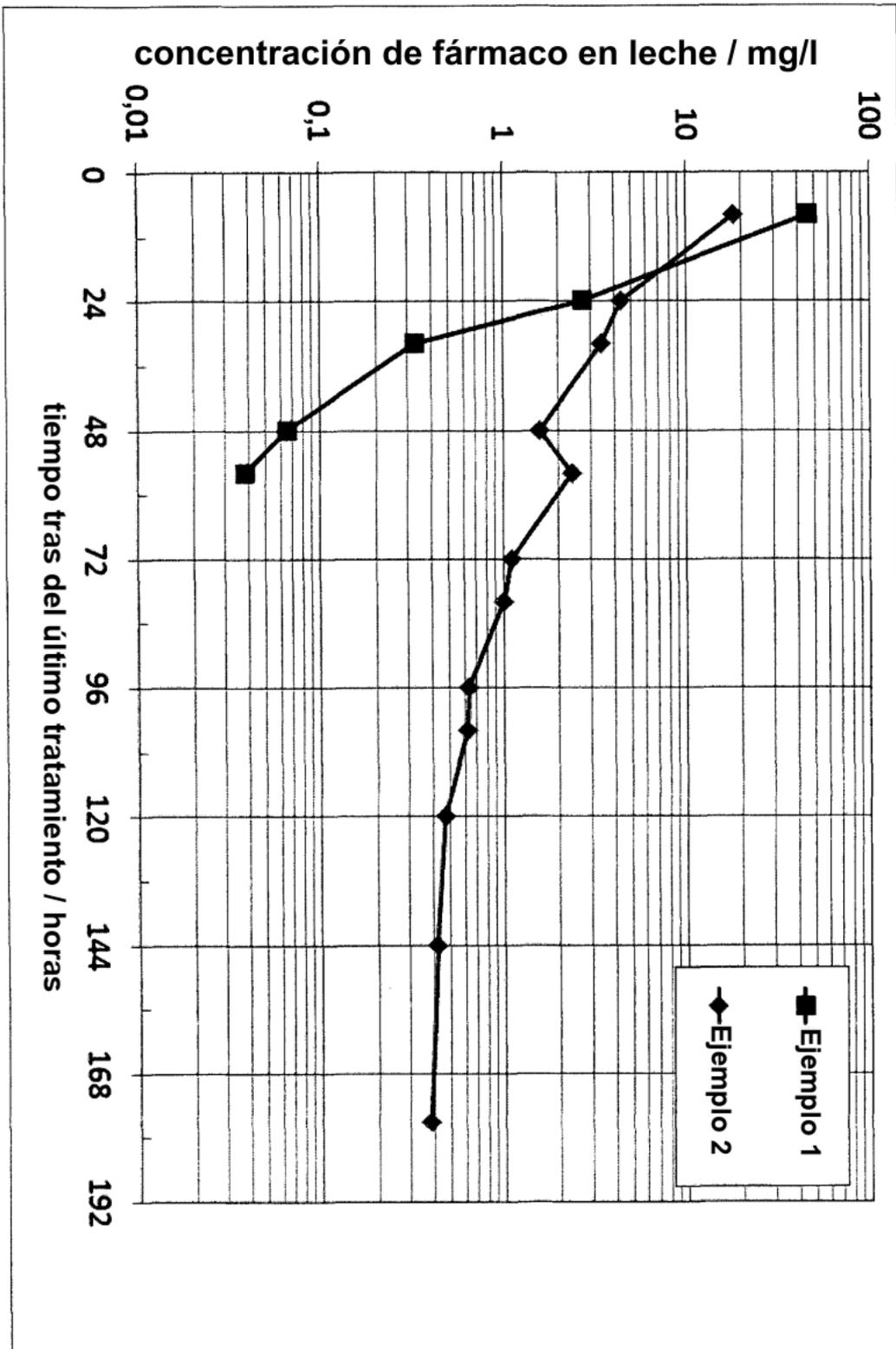


FIGURA 9

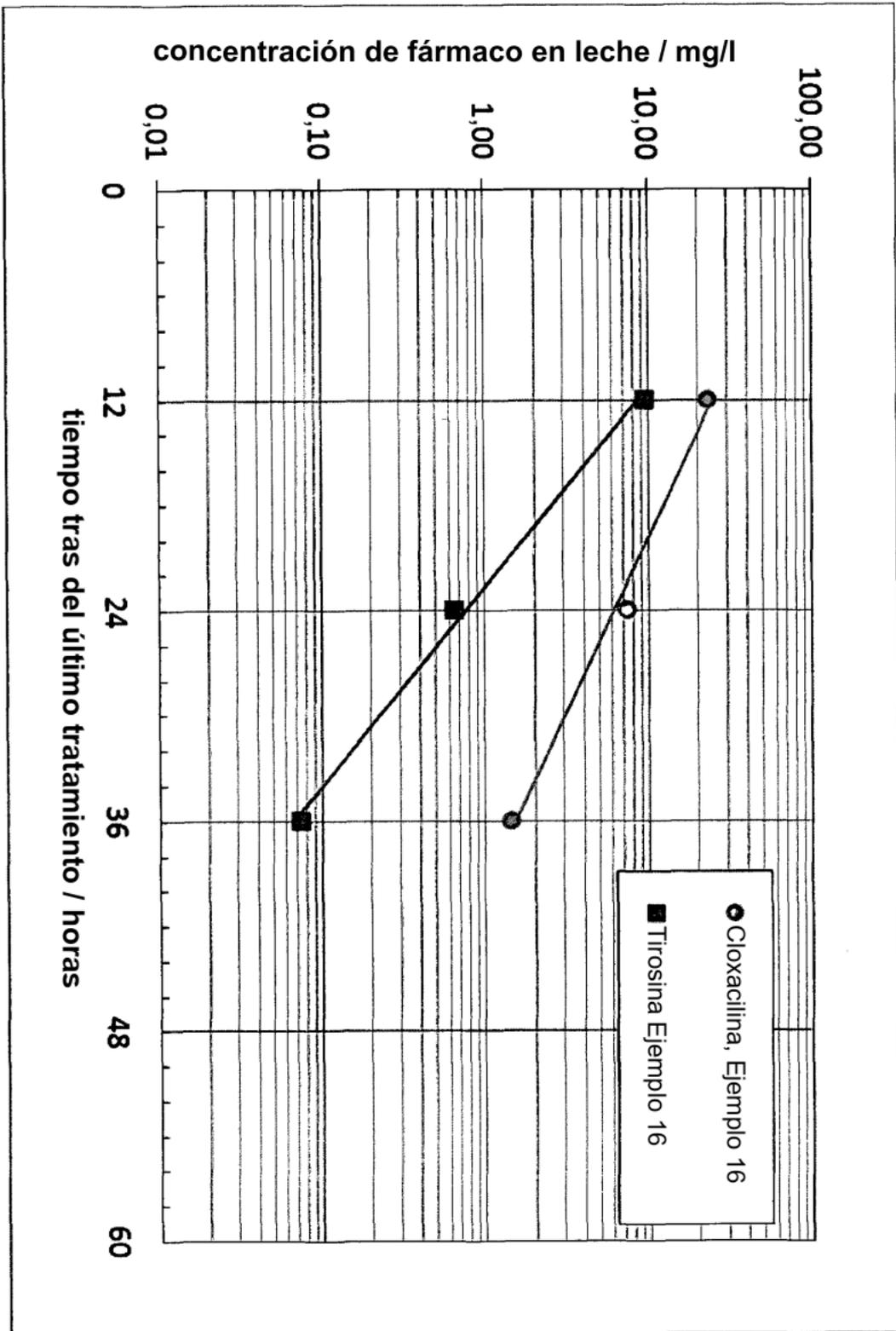


FIGURA 10

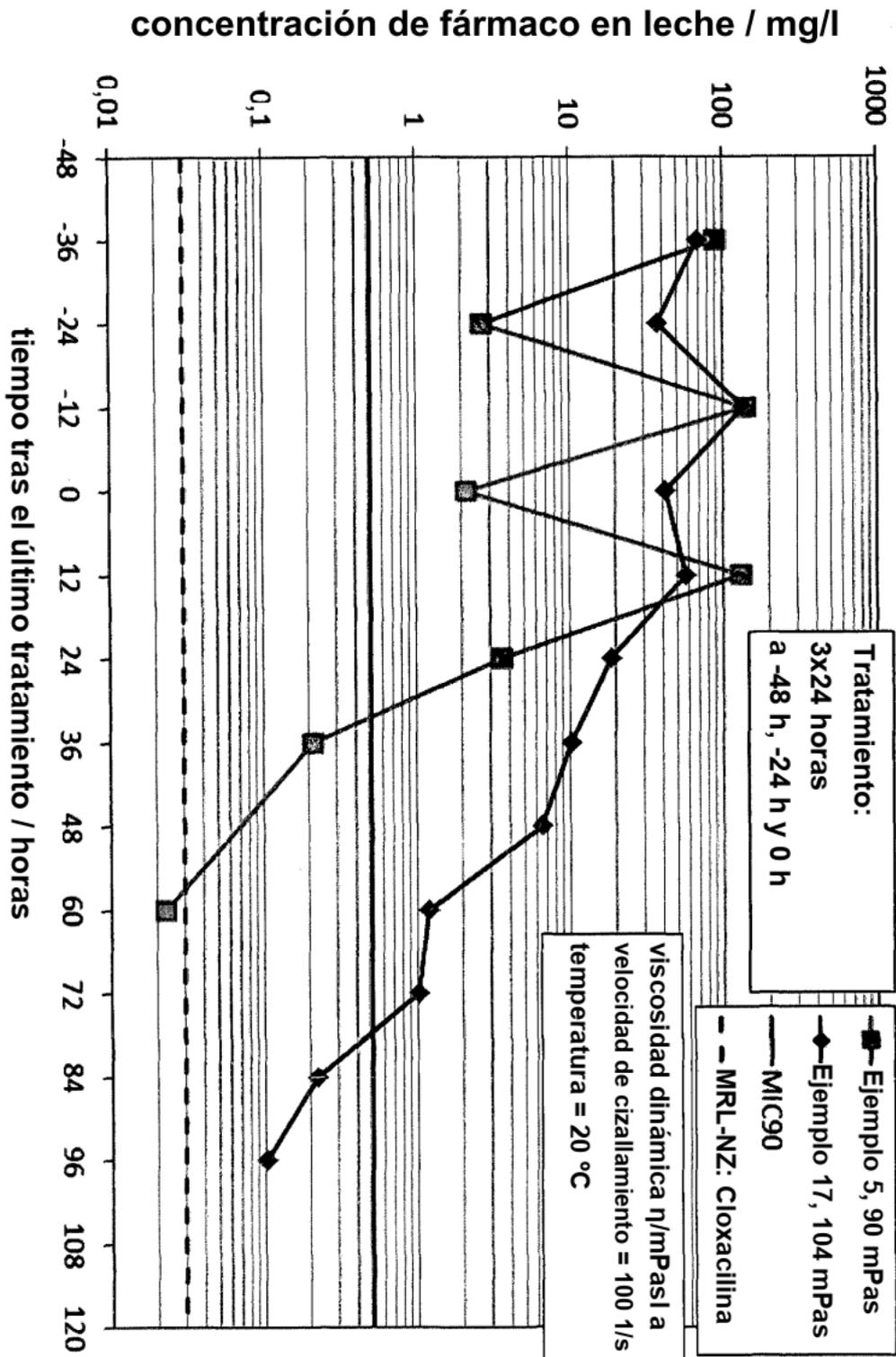


FIGURA 11

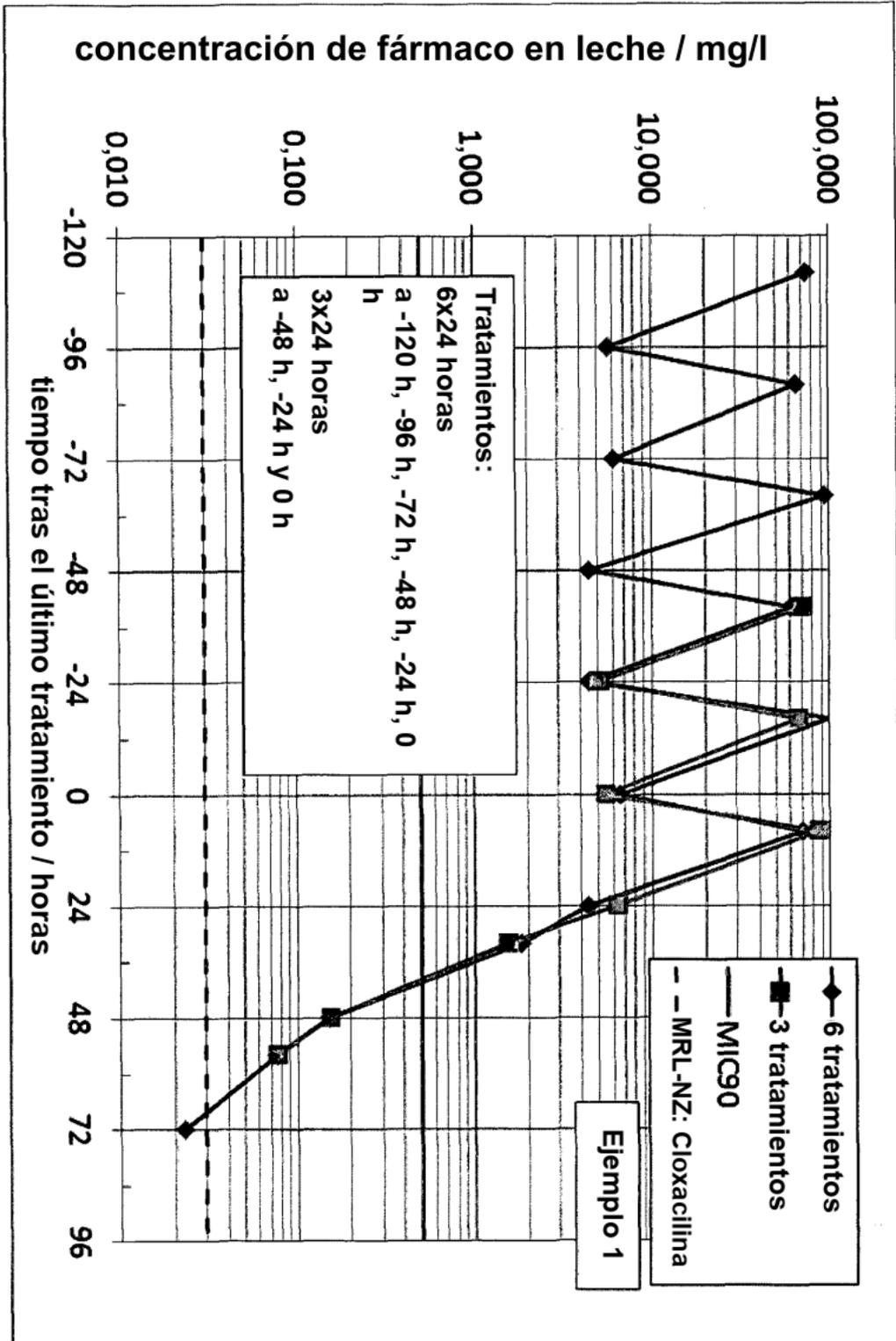


FIGURA 12**Ejemplo 1: WHP determinado siguiendo la guía ACVM**

	MRL	3 tratamientos /24 h	6 tratamientos /2
	Clox.	WHP	WHP
	mg/l	h	h
NZ (EU)	0,03	72	72

ACVM-

NORMA DE REGISTRO Y GUÍA PARA LA
DETERMINACIÓN DE UN PERÍODO DE RETENCIÓN
DE RESIDUO PARA MEDICINAS VETERINARIAS
ISBN 0-478-07709-2; 39 ACVM 03/03

FIGURA 13

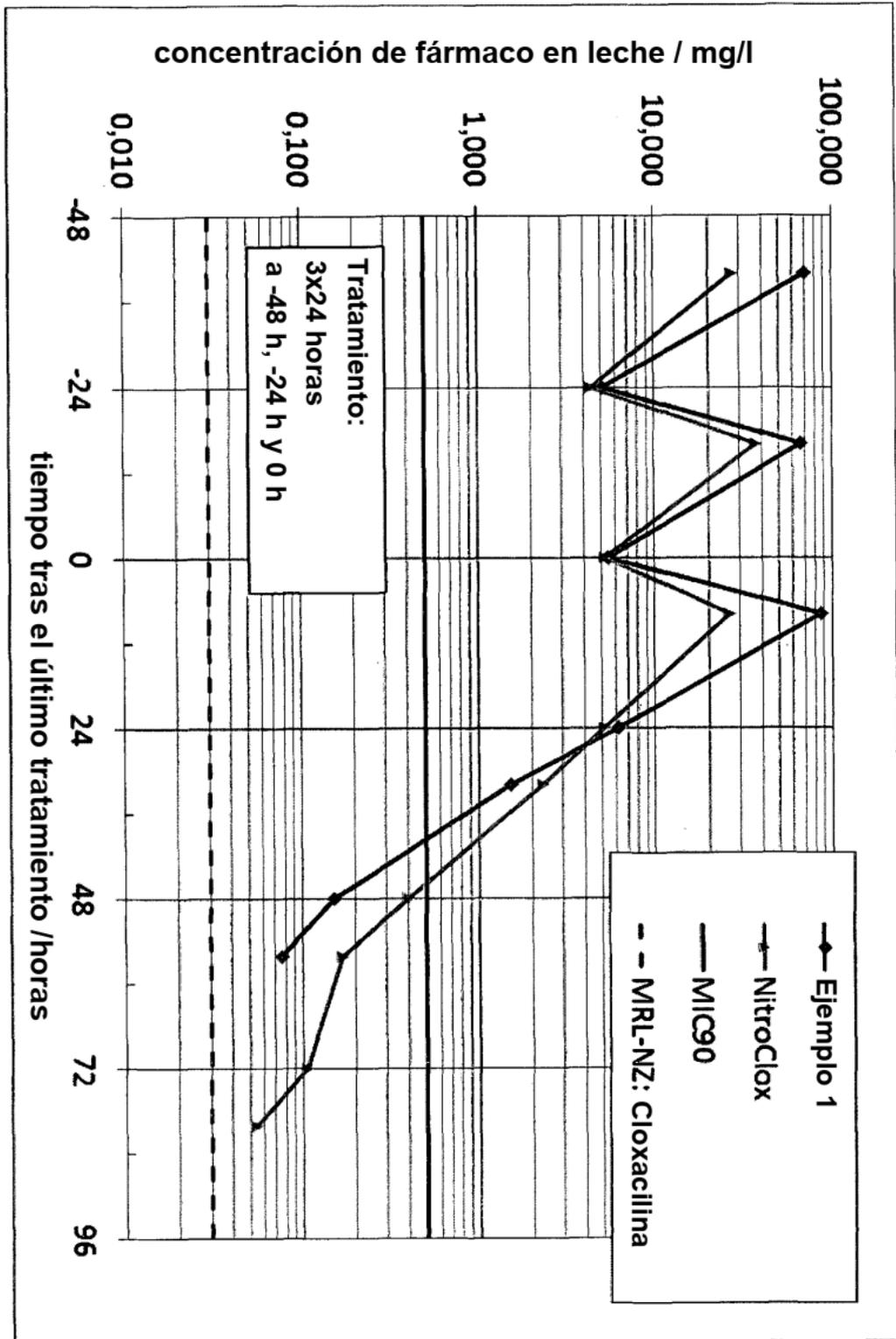


FIGURA 14

	<u>Tratamiento</u>	<u>Periodo de tratamiento</u>	<u>WHP</u>
<u>NitroClox</u>	<u>3x24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>108 h</u>
<u>Ejemplo 1</u>	<u>3x24 h</u>	<u>48 h</u>	<u>72 h</u>

FIGURA 15

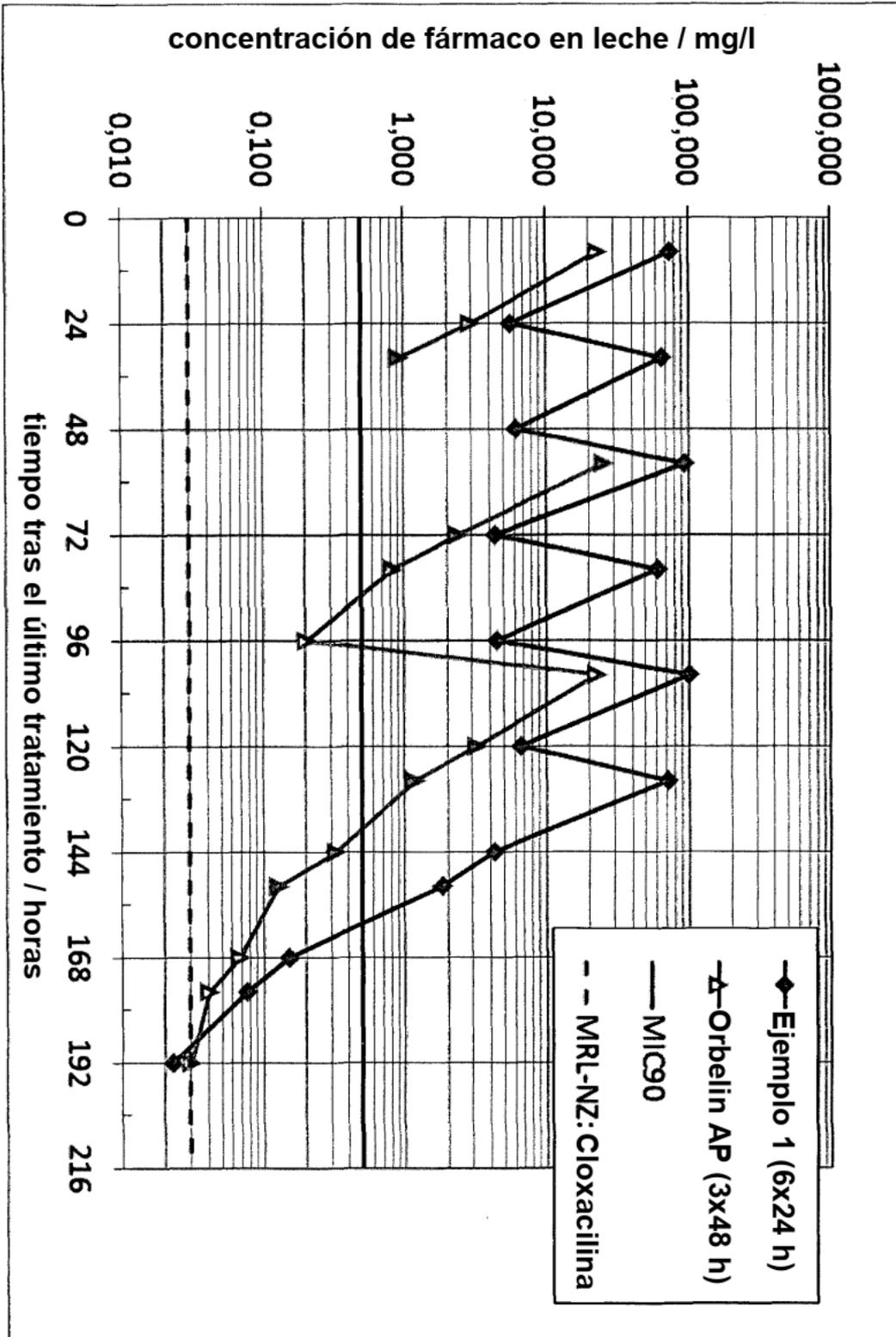


FIGURA 16

	<u>Tratamiento</u>	<u>Periodo de tratamiento</u>	<u>WHP</u>
<u>Orbelin AP</u>	<u>3x48 h</u>	<u>96 h</u>	<u>84 h</u>
<u>Orbelin AP</u>	<u>5x24 h</u>	<u>96 h</u>	<u>96 h</u>
<u>Ejemplo 1</u>	<u>6x24 h</u>	<u>120 h</u>	<u>72 h</u>