



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 05 728 T2** 2006.10.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 558 263 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/546** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 05 728.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/11644**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 772 240.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/037265**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.10.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.05.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **31.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.10.2006**

(30) Unionspriorität:
02079477 25.10.2002 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(73) Patentinhaber:
Intervet International BV, Boxmeer, NL

(72) Erfinder:
**SCHMID, Peter, 65620 Waldbrunn, DE;
BOETTNER, Alexander, 60389 Frankfurt am Main,
DE; SCHMIDT, Carsten, 55131 Mainz, DE; ALLAN,
Mark, 55270 Schwabenheim, DE; BARBOT, Carole,
F-76520 Boos, FR**

(74) Vertreter:
**WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und
Rechtsanwälte, 81541 München**

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Zusammensetzung mit verlängerter Freisetzung**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Cefquinom in einem Trägermaterial für verlängerte Freisetzung, ein Verfahren zur Herstellung dieser Zusammensetzung und ihr Einsatz zur Behandlung von Infektionskrankheiten in Tieren.

[0002] Im Stand der Technik sind viele verschiedene Konzepte von verlängerter Freisetzung von injizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen in Menschen und Tieren beschrieben worden, beispielsweise der Einsatz von gering wasserlöslichen Formen oder Komplexen von Wirkstoffen, Einsatz von Liposomen, Mikrokugeln und Liposphären-Formulierungen, Polymer-Formulierungen, Ölbasierte Formulierungen, Gel Formulierungen etc.. Einige dieser sind für den Einsatz mit antibiotischen Verbindungen vorgeschlagen worden.

[0003] Das US Patent 4,029,782 beschreibt eine wässrige Suspension von Cefazolin in einem Trägermaterial für verlängerte Freisetzung, bestehend aus Wasser, Lecithin, einem pharmazeutisch verträglichen Oberflächenbildner und einem Viskositätsveränderer. Cefazolin ist ein Cephalosporin erster Generation, welches auf Gramm-positive Cocci, inklusive Staphylokokken spp. und Streptokokken spp. wirkt, aber nur eine moderate Aktivität gegen eine begrenzte Anzahl von aerobischen Gramm-negativen Bazilli, umfassend E. Koli, Klebsiella Pneumoniae aufweist (Jones RN et al, J. Antibiot. 30, 576–582, 1977).

[0004] Die internationale Patentanmeldung WO 00/61149 beschreibt eine langwirkende antibakterielle Zusammensetzung, die umfasst 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomethyl]-3-cephem-4-Karbonsäure oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon, ein Gelier-Agens (beispielsweise Aluminiumdistearat) und ein Trägermaterial (beispielsweise Mineralöl, Pflanzenöl), welches eine verlängerte Freigabe liefert, falls es zusammen mit einem Lecithin oder Phospholipid verabreicht wird.

[0005] Die Britische Patentanmeldung GB 2,232,082 beschreibt ein System zur verlängerten Abgabe, das auf einem Öl basiert (Miglyol® 840)/Verdickungsmittel (Aluminiumstearat) in einer Zusammensetzung zusammen mit Monodicaprylat, um eine anfängliche schnelle Freigabe von Amoxicillin zu fördern. WO 94/21267 liefert eine Zusammensetzung von Tylosin zur verlängerten Freigabe in Neobee-Öl/Aluminiumtristearat. Die europäische Patentanmeldung EP 0 872 232 beschreibt ein System zur verlängerten Abgabe für Tylosin umfassend Aluminiumtristearat, ein Buffer und ein Emulsifier-Mittel.

[0006] EP 356 325 beschreibt ein System für die verlängerte Abgabe für Tetrazylin-Antibiotika, die ein Glycerid umfassen (Miglyol®) zusammen mit einem Zellulosenpolymer. Die französische Patentanmeldung FR 2,685,203 beschreibt ein System zur verlängerten Abgabe für Amoxicillin in Miglyol®/Zellulose basierter Wirkstoff-Zusammensetzung.

[0007] Die beschriebenen injizierbaren Zusammensetzungen für eine verlängerte Abgabe, die auf Öl basieren und ein Verdickungsmittel haben, sind nicht für Cefquinom Anwendung vorgesehen, ein modernes Cephalosporin der dritten oder vierten Generation mit einem breiten Spektrum gegen eine Vielzahl von Pathogenen.

[0008] Die Verabreichung von Antibiotika für Tiere, insbesondere für Lebewild wie Rindern und Schweinen, ist eine sehr arbeitintensive Arbeit und führt zu Stress und Gewichtsverlust bei den Tieren. Auf der anderen Seite erfordert die häufige Verabreichung von einer hochaktiven anti-bakteriellen Verbindung wie einem modernen Cephalosporin an Haustiere, wie beispielsweise Hunde oder Katzen, häufige Besuche beim Tierarzt, was für den Besitzer unpraktisch und für das Haustier mit Stress verbunden ist.

[0009] Eine vorteilhafte injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung für ein Cephalosporin bei einer Veterinär-Anwendung würde eine sein, die eine einzige Injektion ermöglicht, um ein effizientes Konzentrationsniveau des Wirkstoffs im Blutplasma der behandelten Tiere über eine verlängerte Zeitdauer von bevorzugt über 32 Stunden aufweist. Über die Dauer der Freigabe von solchen Zusammensetzungen für eine verlängerte Freigabe sind die technischen Merkmale der pharmazeutischen Formulierung, beispielsweise die Einfachheit der Verabreichung (Einsetzbarkeit einer Spritze und Wiedersuspendierbarkeit), Nebenwirkungen (lokale Toleranz) und Residuen im Tierkörper (insbesondere bei Lebewild), wesentliche Merkmale.

[0010] Obwohl injizierbare Zusammensetzungen für die verlängerte Freigabe von Pharmazeutika bereits im Stand der Technik beschrieben worden sind, ist eine Zusammensetzung für eine verlängerte Freigabe für ein Cefquinom noch nicht in der Praxis auf dem Veterinärmarkt erschienen.

[0011] Es würde daher wünschenswert sein, eine technisch umsetzbare injizierbare Formulierung zu haben, die ein akzeptables Niveau an Nebenwirkungen und an Residuen aufweist, die verfügbar sind, welche die Freigabe einer effektiven Menge eines Cefquinom-Antibiotikas über eine verlängerte Zeitdauer gestattet.

[0012] Eine injizierbare Suspension von Cefquinom ist verfügbar auf dem Veterinärmarkt (und wird verkauft unter dem Handelsnamen Cobactan® durch Intervet International B.V. Boxmeer, Niederlande) umfassend 25 Milligramm/Milliliter von Cefquinom-Sulfat. Eine intramuskuläre oder subkutane Injektion dieses Produktes bei einer Dosis von 1 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht Cefquinom-Sulfat führt zu einer wirksamen Plasmakonzentration über eine Zeitdauer von 8–12 Stunden. Eine Behandlung mit täglichen Injektionen für 3–5 Tage ist daher empfohlen.

[0013] Es wäre daher wünschenswert, eine technisch umsetzbare injizierbare Formulierung mit einem verträglichen Niveau an Nebenwirkungen und Residuen verfügbar zu haben, die die Freigabe einer wirksamen Menge von Cefquinom über eine verlängerte Zeitdauer gestattet. Dies würde den Einsatz dieser modernen Verbindung unter Bedingungen erlauben, unter denen eine wiederholte Verabreichung einer Verbindung nicht wünschenswert ist.

[0014] Verschiedene Versuche sind von den Erfindern unternommen worden, um solch eine injizierbare Zusammensetzung für eine verlängerte Freisetzung einer solchen modernen Cephalosporin-Verbindung zu entwickeln, welche auf den Informationen basiert, die vom Stand der Technik aus verfügbar sind, aber keine dieser vorgeschlagenen Formulierungen erfüllten die Erfordernisse einer geeigneten Zusammensetzung für verlängerte Freisetzung wie oben beschrieben.

[0015] Diese Versuche umfassten den Einsatz einer Cefquinom-basierten Formulierung mit:

1. Nur ölige Hilfsstoffe (Ethyloleat: Beispiele 6, 7, 8, 9/Miglyol®: Beispiel 9).
2. Verdickungsmittel (alleine oder in Kombination mit Öl) andere als Aluminiumdistearat, gemäss der vorliegenden Erfindung
 - Auf Zellulose basierte Hilfsstoffe (Beispiele 5,6 und 8),
 - Auf Stärkeglykolat-Natrium basierte Hilfsstoffe (Beispiel 8)
3. Mikroverkapselung/Mikrosphären (Beispiel 7)
4. SABER®/Abgabesystem (Beispiel 10)

[0016] Details der erhaltenen Ergebnissen mit den verschiedenen Formulierungen sind in den [Fig. 4-Fig. 12](#) zusammengefasst.

[0017] Die Dauer des wirksamen Plasmaniveaus für die meisten dieser Formulierungen zeigte kein geeignetes Profil einer verlängerten Freigabe. Im Falle einer Zellulose-basierten Formulierung nach Beispiel 6 und der Mikrosphärenformulierung in Beispiel 7, waren die technologischen Merkmale der Formulierungen nicht geeignet für ein pharmazeutisches Produkt. In beiden Fällen war die Re-Suspendierung der Formulierung nicht möglich. Einer der SABER®-Formulierungen nach Beispiel 10 lieferte ein Profil für die verlängerte Abgabe von Cefquinom. Der Grund für die Nicht-Weiterbetrachtung dieser Formulierung lag in der Tatsache, dass Residuen des Trägers bei Nachforschungen 6 Monate nach der Verabreichung immer noch in dem Tierkörper erfassbar waren. Dies ist für eine pharmazeutische Formulierung nicht akzeptabel, insbesondere, wenn diese Formulierung in fleischerzeugenden Tieren (Lebendvieh) einzusetzen ist.

[0018] Daher besteht ein Bedürfnis für eine injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung für eine verlängerte Freisetzung von Cefquinom, die eine oder mehrere der Beschränkungen des Standes der Technik überwindet. Solch eine Zusammensetzung liefert eine Formulierung für eine verlängerte Abgabe von Cefquinom, die akzeptable technische Merkmale aufweist und den Einsatz von Cefquinom-Antibiotika unter Bedingungen gestattet, wo die wiederholte Anwendung der Verbindung nicht wünschenswert wäre.

[0019] Die vorliegende Erfindung liefert eine injizierbare Zusammensetzung für Cefquinom mit solchen vorteilhaften Eigenschaften.

[0020] Die vorliegende Erfindung liefert eine injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Cefquinom und ein Trägermittel für eine verlängerte Abgabe, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermittel oder Vehikel für die verlängerte Abgabe eine Mischung eines Öls und Aluminiumdistearats ist.

[0021] Ein Trägermaterial für die verlängerte Abgabe ist eine Zusammensetzung, die Cefquinom in einer Form freisetzt, die in einer verlängerten Wirkung resultiert, insbesondere eine verlängerte Dauer der wirksa-

men Blutplasmakonzentration von Cefquinom, verglichen mit pharmazeutisch verträglichem Öl alleine.

[0022] Die Zusammensetzung gemäss der Erfindung umfasst ein Aluminiumdistearat als ein Verdickungsmittel oder alternative Mischungen von Aluminiumdistearat mit anderen Verdickungsmitteln, die nach dem Stand der Technik für parenteral pharmazeutischen Einsatz bekannt sind.

[0023] Ein Aluminiumdistearat ist eine Verbindung von Aluminium in einer Mischung von festen organischen Säuren, die aus Fetten erhalten werden und im Wesentlichen aus variablen Anteilen von Aluminiumdistearat und Aluminiumpalmitat bestehen. Typische Aluminiumdistearate umfassen organisch feste Säuren, die aus den Fetten von C14–C26 Fettsäuren erhalten werden.

[0024] Aluminiummonostearat (USP-NF19) ist eine Verbindung von Aluminium mit einer Mischung von festen organischen Säuren, die aus Fetten erhalten worden sind und im Wesentlichen aus variablen Anteilen von Aluminiummonostearat und Aluminiummonopalmitat bestehen. Es enthält die äquivalente Menge von nicht weniger als 14,5% und nicht mehr als 16,5% von Al_2O_3 , (äquivalent zu einem Aluminiumgehalt von 7,7 bis 8,7 Gewichtsprozent) berechnet auf Trockenbasis.

[0025] Der Typ von Aluminiumdistearat, der in der vorliegenden Erfindung einzusetzen ist, im Nachhinein als Aluminiumdistearat bezeichnet, umfasst die äquivalente Menge von nicht weniger als 7,5 Gewichtsprozent Aluminium, berechnet auf Trockenbasis. Der Aluminiumgehalt wurde durch Atom-Absorptions-Spektroskopie (kurz AAS genannt) gemessen.

[0026] Bevorzugt wird Aluminiumdistearat, welches die äquivalente Menge 3,0–7,0 Gewichtsprozent Aluminium umfasst, nochmals bevorzugter mit einem Aluminiumgehalt von 4,0–6,0% und insbesondere bevorzugt 4,5 bis 5,0 Gewichtsprozent (gemessen durch AAS).

[0027] Üblicherweise nützlich ist die Verbindung, die in CAS 97404-28-9 beschrieben worden ist, wie beispielsweise „Aluminiumdistearat M 132 H6“ von Stockbridge Ltd.

[0028] Ein Verdickungsmittel ist eine injizierbare pharmazeutische Formulierung, die im Allgemeinen nützlich ist, um gute suspendierende Eigenschaften zu liefern und die Viskosität der Zusammensetzung zu erhöhen ohne ihre Aufziehbarkeit in einer Spritze negativ zu beeinflussen.

[0029] Unter Aufziehbarkeit ist verstanden, dass die Suspension in einfacher Weise aus einer Ampulle/Fläschchen in eine Spritze mit einer 16–18 Gauge-Nadel aufziehbar ist und nachfolgend aus solch einer Spritze durch eine solche 16–18 Gauge-Nadel intramuskulär oder subkutan injiziert wird.

[0030] Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist eine Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung angegeben, dadurch gekennzeichnet, dass Aluminiumdistearat in einer Menge zwischen 1,0 und 4,0 Gewichtsprozent vorliegt, bevorzugt zwischen 2,5 und 3,5 Gewichtsprozent, nochmals bevorzugt bei 3,0 Gewichtsprozent.

[0031] Unter „Gewicht“ wird in dieser Patentanmeldung das Gewichtsprozent der Gesamtzusammensetzung verstanden.

[0032] Das Trägermaterial für verlängerte Abgabe umfasst weiterhin ein pharmazeutisch verträgliches Öl. Öle, die in pharmazeutischen Zusammensetzungen eingesetzt werden können, sind im Allgemeinen natürlich, beispielsweise pflanzlich, halbsynthetische oder synthetische mono-, di- oder tri-Glyceride. Pflanzliche Öle sind beispielsweise Sesamöl, Olivenöl, Baumwollsaamenöl, Rizinusöl, Erdnussöl, Kokosnussöl.

[0033] Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass das Öl in einem niedrig viskosem Mittelkettigem Triglycerid oder einer Mischung aus Mittelkettige Triglyceriden vorliegt.

[0034] Mittelkettige Triglyceride (MCT) haben eine Fettsäurenkette von 6–12 Kohlenstoffatomen und für die medizinisch raffinierten Grade von MCT-Öl hat jede Kette 8–10 Kohlenstoffatome.

[0035] Das MCT-Öl kann entweder Triglyceride der C8-C10 Fettsäuren umfassen oder Propylen-Glycoldiester dieser Fettsäuren oder eine Mischung von beiden Triglyceriden und Propylen-Glykol-Diestern. Vorzugsweise sind die C8-C10 Fettsäuren voll gesättigt, wie N-Capryl- und N-Caprin-Säure. Diese werden in einfacher

Weise durch die kommerzielle Fraktionierung von natürlich auftretendem Pflanzenöl (Kokosnussöl) hergestellt, um im Wesentlichen C8-10 Fettsäuren zu ergeben, was von der Veresterung dieser Säuren mit einem gewählten Alkohol gefolgt wird.

[0036] Fraktionierte Pflanzenöle, die die gewünschte Zusammensetzung haben, sind kommerziell verfügbar. Geschützte Beispiele von solchen Ölen sind Miglyol® 812 als Caprin/Capryl-Triglycerid und Miglyol® 840 als Propylenglykol-Dicaprylat/caprinat.

[0037] Äquivalente dieser Öle sind beispielsweise: Aldo® MCT KFG, Aldo® TC, Calgen CC-33, Calgen CC-33-F, Calgen CC-33-L, Calgen CC-33-S, Captex® 300, Captex® 355, Crodamol GTCC, Estasan GT 8-40 3578, Estasan GT 8-60 3575, Estasan GT 8-60 3580, Estasan GT 8-65 3577, Estasan GT 8-65 3581, Estasan GT 8-70 3579, Labrafac® LIPO, Labrafac® lipophile WL 1349, Lexol® GT-855, Lexol® GT-865, Miglyol® 810, Miglyol® 812, Myritol® 312, Myritol® 318, Neobee® 1053, Neobee® M-5, Neobee® O, Pelemol® CCT, Standamul® 318, Standamul® 7105 und Calgen CC-22, Calgen CC-22-S, Captex® 200, Lexol® PG-865, Miglyol 840, Myritol® PC, Neobee® 1054, Neobee® M-20, Pelemol® PDD, Standamul® 302.

[0038] Am bevorzugtesten ist Miglyol® 812.

[0039] Cephalosporine sind semisynthetische Antibiotika, die aus Cephalosporin C abgeleitet sind, einem natürlichen Antibiotikum, welches aus Cephalosporium acremonium hergestellt worden ist. Cephalosporine gehören zur Klasse der β -lactam-Antibiotika und werden als Erstgenerations-Produkte (beispielsweise Cephalothin, Cephaloridin, Cefazolin), Zweitgenerations-Produkte (Cefamandol, Cefuroxim, Cefoxitin), Drittgenerations-Produkte (Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefoperazon) oder Viertgenerations-Produkte (Cefepim, Cefpirom, Cefquinom) gemäß der Reihenfolge ihrer Einführung und der Position und Art der Seitenketten klassifiziert, die in das Basismolekül eingebaut sind. Derzeit werden die Cephalosporine weitverbreitet für die Behandlung von Infektionen eingesetzt.

[0040] Cefotaxim war der erste Vertreter der modernen Dritt- und Viertgeneration Cephalosporine, die semisynthetisch sind und auf Aminothiazolyl basieren, gefolgt von einer Abfolge von polaren Cephalosporinen. Aus diesen Verbindungen heraus wurde Cefpirom ausgewählt für die Entwicklung in der Humanmedizin. Cefquinom ist ein anderer Vertreter dieser Gruppe.

[0041] Der Begriff „Cephalosporine“, wenn hier benutzt, umfasst pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester davon.

[0042] Cefquinom (generischer Name oder INN für internationaler Nichteigennamen) ist das erste Viertgeneration-Cephalosporin, welches für den Einsatz im Veterinärmarkt entwickelt worden ist. Es ist ein semisynthetisches Aminothiazolyl-Cephalosporin, welches Cefotaxim ähnelt, aber eine bitykliche Pyridinium-Gruppe an der C-3 Position hat (Isert et al, Seibert et al, 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Houston, Texas, USA, 1989).

[0043] Die Viert-Generation-Cephalosporine besitzen vorteilhafte chemotherapeutische Eigenschaften, d.h. eine Breitspektrum-Aktivität gegen einen weiten Bereich von Gram-positiven und Gram-negativen Organismen, die in der menschlichen und Veterinär-Medizin wesentlich sind und nur eine geringe Rate von nachteiligen Wirkungen haben (Limbert et al, Antimicrob Agents Chemotherap 35, 14-19, 1991, Caprille et al; J. Vet. Pharmacol. Ther. 11, 1-32, 1998). Cefquinom wird beschrieben als stabil gegen chromosomale und plasmid codierte Lactamasen.

[0044] Cefquinom ist insbesondere als nützlich erachtet worden bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen in Lebewild (beispielsweise Rinder und Schweine (insbesondere Mannheimia Haemolytica-Infektion bei Rindern)) wenn es durch Injektion verabreicht wird. Die MIC₉₀ für Mannheimia haemolytica, welche als eine der am meisten verbreiteten Pathogene in den Atemwegsinfektionen bei Rindern ist, liegt beispielsweise bei 0,25 Mikrogramm/Milliliter. Die minimale Plasmakonzentrationsniveaus eines Antibiotikums ist das Niveau, welches in der Kontrolle eines Pathogens als wirksam betrachtet wird und wird durch MIC₉₀ bestimmt (MIC für Minimale Unterdrückende Konzentration).

[0045] Der Begriff „Cefquinom“, wenn hier benutzt, umfasst pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester davon.

[0046] Verschiedene kristalline Cephalosporin-Salze sind für die Behandlung von bakteriellen Infektionen vor-

geschlagen worden, beispielsweise Cefquinom-Dihydrochlorid oder Cefquinom-Sulfat oder kristalline Cephalosporin-Additionssalze mit insbesondere tiefer Löslichkeit, beispielsweise Cefquinom-6 Hydroxinaphtaat (Cefquinom-Naphtaat) und Cefquinom 2,4-Dihydroxybenzoat (Cefquinom Hydroxybenzoat). Im Allgemeinen sind alle pharmazeutisch verträglichen Cephalosporin-Salze in der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung als umfasst angenommen. Gute Ergebnisse werden mit Cefquinom-Sulfat erreicht.

[0047] Daher liefert bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass das Cefquinom Cefquinom-Sulfat ist.

[0048] Eine typische pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der Erfindung umfasst 2,0 bis 20,0 Gewichtsprozent Cefquinom. Bevorzugt umfasst die pharmazeutische Zusammensetzung 5,0 bis 15,0 Gewichtsprozent, am meisten bevorzugt 7,5 bis 10,0 Gewichtsprozent Cefquinom.

[0049] Die Partikelgrösse des Wirkstoffs in der Suspensierung kann die Wiedersuspendierbarkeit und die Aufziehbarkeit beeinflussen, d.h. sie sollte klein genug sein, um die Kompaktierung oder das Anbacken zu verhindern und die Wiedersuspendierung zu vereinfachen. Das in der Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung benutzte Cefquinom kann als mikronisierte oder nicht mikronisierte Form eingesetzt werden. Eine gewünschte Verminderung der Partikelgrösse des Cephalosporin kann im Allgemeinen erreicht werden durch Mikronisierung einer Luftzugmühle, oder durch Mahlen der Verbindung oder Feuchtmahlen der Suspension.

[0050] Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung kann weiterhin zusätzliche pharmazeutische Hilfsstoffe aufweisen, die beim Stand der Technik bekannt sind. Solche pharmazeutische Hilfsstoffe sind beispielsweise beschrieben in „Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy“ (20. Ausgabe, 2000), und dies wird hiermit durch Referenznahme aufgenommen.

[0051] Beispiele von solchen pharmazeutischen Hilfsstoffen sind Trägermaterialien wie Stärke, Stärkederivate, Wachse, natürliche oder gehärtete Öle, Flüssigkeiten wie Glycerin oder Polyole; Pflanzenöle; Polymere oder Copolymere wie Copolymere von Glykolsäure und Milchsäure; Oberflächenbildner; Stabilisierer; Emulsifier; Verteilungsagenzien; Verdünnungsmittel; Verdickungsmittel; Konservierungsmittel; Bufferagenten; Salze und Antioxidantien.

[0052] Die pharmazeutische Zusammensetzung, die hier betrachtet werden soll, kann, falls gewünscht mehr als einen pharmakologischen Wirkstoff enthalten.

[0053] Die vorliegende Erfindung liefert weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der Erfindung, umfassend die Schritte des Mischens des Öls und des Aluminiumdistearats, um das Trägermaterial zur verlängerten Abgabe zu erstellen und das Cefquinom in dem Trägermaterial für die verlängerte Abgabe zu suspendieren.

[0054] Insbesondere liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren gemäss der Erfindung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass das Aluminiumdistearat zu dem Öl unter leichtem Rühren und Aufheizen zugegeben wird, um das Trägermaterial verlängerter Abgabe auszubilden und es der Mischung anschliessend erlaubt wird, abzukühlen, bevor das Cefquinom hinzugefügt wird.

[0055] Nochmals spezieller wird ein Prozess zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur verlängerten Abgabe angegeben, welcher im Allgemeinen die Schritte der Herstellung des Trägermaterials verlängerter Abgabe durch Mischen und Homogenisation des Aluminiumdistearats mit dem Öl und das Anwenden von ausreichender Hitze umfasst, um eine adäquate Auflösung zu erhalten, das Gestatten des Abkühlens der Mischung und das Suspendieren des Cefquinoms in dem Trägermaterial zur verlängerten Abgabe, welche hohen Schärekräften beim Mischen ausgesetzt wird, um das Aluminiumdistearat abzusetzen.

[0056] Eine detailliertere Beschreibung des Herstellungsverfahrens ist in Beispiel 1 beschrieben.

[0057] Eine spezifischere Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung enthält typischerweise 7,5 bis 10,0% Cefquinom-Sulfat, 2,5 bis 3,5% Aluminiumdistearat und bis zu 100% Miglyol® Grad 812.

[0058] Eine noch spezifischere Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung enthält typischerweise 7,5% Cefquinom-Sulfat, 3,0% Aluminiumdistearat und bis zu 100% Miglyol® Grad 812.

[0059] Weiterhin liefert die vorliegende Erfindung den Einsatz und die Verwendung eines Cefquinoms in ei-

nem Trägermaterial für verlängerte Freisetzung umfassend eine Mischung eines Öls und Aluminiumdistearat für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung von Infektionskrankheiten bei Tieren.

[0060] Die Zusammensetzung gemäss der Erfindung kann im Allgemeinen einem Tier in allen Applikationsformen, die beim Stand der Technik bekannt sind, verabreicht werden. Allgemein wird die Verabreichung an ein Tier oral oder parenteral durchgeführt. Während die pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung vorzugsweise parenteral verabreicht wird, beispielsweise durch intramuskuläre oder subkutane Injektion, ist auch die Behandlung über alternative Wege möglich.

[0061] Im Allgemeinen kann die Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung an alle Tierarten verabreicht werden, die die Behandlung oder Vorsorge vor bakteriellen Infektionen benötigen, wie Schweine, Rinder, Pferde, Ziegen, Schafe, Katzen, Hunde, Geflügel und Fisch.

[0062] Spezifische Krankheiten, um die es hier gehen kann, sind bakterielle Infektionen der Atemwege, des urogenitalen Bereichs, der Weichteil- und Haut-Infektionen und Mastitis und Metritis.

[0063] Die insbesondere vorgesehene Menge einer Formulierung zur verlängerten Freisetzung, die für eine bestimmte Behandlung erforderlich ist, wird von Art, Alter und Gewicht des Hosttieres abhängen, welches zu behandeln ist, die bestimmte Krankheit, gegen welche es geschützt werden soll, oder behandelt werden soll, sowohl als auch von dem spezifischen antimikrobiellen Agens, welches für die Behandlung, den Weg und die Häufigkeit der Verabreichung ausgewählt worden ist.

[0064] Beispielsweise sollte die Dosis für Cefquinom-Sulfat für die Behandlung von Pferden, Schafen, Ziegen, Geflügel und Fisch zwischen 5 und 10 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht liegen. Für Rinder ist die Dosierung 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht empfohlen und für die Anwendung bei Schweinen, Hunden und Katzen sollte eine Menge von 10 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht vorliegen.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung einer 7,5% Cefquinom-Sulfat Zusammensetzung (100 Kilogramm)

9,4 Kg	Cefquinom-Sulfat (umfassend 79,8% Cefquinom)
3,0 Kg	Aluminiumdistearat M 123 H6
bis 100 l	Miglyol® 812

1. Heize Miglyol® 812 auf 130 Grad Celsius auf.
2. Verteile Aluminiumdistearat in dem Miglyol® 812 unter andauerndem Rühren und halte dies aufrecht, bis das Aluminiumdistearat vollständig aufgelöst ist.
3. Lasse die Mischung unter Homogenisierung auf 60 Grad Celsius abkühlen.
4. Füge Cefquinom-Sulfat unter Homogenisierung zu.
5. Lass die Mischung unter Homogenisierung auf 25 Grad Celsius abkühlen.

[0065] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die durch diese Erfindung geliefert werden, sind in verschiedenen Tests bewertet worden, die ihre Nützlichkeit und Effizienz zeigen.

[0066] Die folgenden in vivo pharmakokinetischen Experimente mit Rindern, Schweinen und Hunden zeigen das Profil der verlängerten Freisetzung der getesteten Formulierungen in den Zielarten.

Beispiel 2:

[0067] Ein solcher Test besteht aus der Behandlung von Rindern (Körpergewicht zwischen 270 und 350 Kilogramm) mit Cefquinom-Sulfat in einer Formulierung zur verlängerten Abgabe umfassend verschiedene Mengen von Cefquinom-Sulfat nach einer subkutanen Anwendung von 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht. Die getestete Formulierung zur verlängerten Freisetzung enthielt a) 7,5% (w/v) Cefquinom-Sulfat, 3% Aluminiumdistearat mit Auffüllung auf 100 Myglyol® 812, b) 10% (w/v) Cefquinom-Sulfat, 3% Aluminiumdistearat mit Auffüllung bis 100 durch Miglyol® 812, c) und d) 15% (w/v) Cefquinom-Sulfat, 3% Aluminiumdistearat und Auffüllung bis 100 durch Miglyol® 812. Die Formulierungen sind in einer einzelnen Dosis Subkutan in den Hals verabreicht worden. Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 28, 30, 32, 48, 52, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentverabreichung abgenommen worden.

[0068] Die Konzentration von Cefquinom in jeder Plasmaprobe sind durch eine mikrobiologische Technik bestimmt worden (Bioassay zum Quantifizieren vom Cefquinom in biologischen Flüssigkeiten) mit Streptokokken (Str.) Pyogenes A77 als Testorganismus. Die Str. Pyogenes A 77-Suspension und Schaferythrocyten sind zu einem Mueller-Hinto Agar hinzugegeben worden und nach dem Mischen ist es der Mischung gestattet worden, abzukühlen, um eine Schicht von ungefähr zwei Millimeter Dicke auszubilden. Aliquots der Standardproben (Probenkonzentration, die den Bereich der erwarteten Konzentration in den experimentellen Plasmaproben überdecken sollen) und experimentelle Proben sind in die Agarbehälter von 13 Millimeter Durchmesser pipetiert worden. Die Prädiffusionszeit war eine Stunde vor der Inkubation bei 35 Grad Celsius für 18 Stunden. Die Bereiche der bakteriellen Grösse zeigten Hämolyse, die Durchmesser der Zonen ohne Hämolyse sind als Mass für die Menge des bestehenden Antibiotikums genommen worden. Die geringste Standardprobenkonzentration, bei der ein Bereich der Inhibition oder Unterdrückung erfassbar war, galt als Grenze der Quantifizierbarkeit.

[0069] Die Grenze der Quantifizierbarkeit (LOQ für Limit of Quantitation) dieses Assays war 10 Nanogramm/Milliliter Plasma. Dieses Verfahren ist für alle folgenden Experimente zur Bestimmung von Cefquinom eingesetzt worden.

[0070] [Fig. 1](#) zeigt bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mikrogramm/Milliliter) nach einfacher subkutaner Verabreichung von Cefquinom-Sulfat-Zusammensetzung in einer Konzentration von 7,5%, 10% und 15%. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die Plasmakonzentrationen über MIC 90 über eine Zeitdauer von mehr als 32 Stunden aufrechterhalten werden können und daher ein geeignetes Profil verlängerter Abgabe erreicht worden ist. Es gab keine erfassbaren technologischen Probleme (Aufziehbarkeit, Resuspendibilität, Residuen im Tier).

Beispiel 3:

[0071] Das pharmakokinetische Profil der Cefquinom-Sulfat-Formulierung zur verlängerten Abgabe gemäss der Erfindung in Hunden (10–20 Kilogramm Körpergewicht) nach subkutaner Verabreichung von 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht und 10 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht ist in dieser Studie betrachtet worden. Die getestete Formulierung zur verlängerten Abgabe enthielt 7,5% (w/v) Cefquinom-Sulfat, 3% Aluminiumdistearat und Auffüllung bis 100 durch Miglyol® 812. Die Formulierung ist in einer einzelnen Dosis subkutan in den Hals verabreicht worden. Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 26, 28, 30, 32, 48, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden. Die Konzentration von Cefquinom in Plasmaproben ist durch Bioassay bestimmt worden.

[0072] Die [Fig. 2](#) zeigt die Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (einzelne Tiere in Mikrogramm/Milliliter) nach einzelner subkutaner Verabreichung der Formulierungen an Hunde. Die gezeigten Ergebnisse zeigen, dass bei Hunden die effektiven Plasmakonzentrationen über eine Zeitdauer von mehr als 32 Stunden aufrechterhalten werden können und daher ein geeignetes Profil verlängerter Abgabe erreicht worden ist.

Beispiel 4:

[0073] Das pharmakokinetische Profil der Cefquinom-Sulfat-Formulierung zur verlängerten Abgabe gemäss der Erfindung in Schweinen (30–50 Kilogramm Körpergewicht) nach subkutaner Verabreichung von 10 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht ist in dieser Studie betrachtet worden. Die getestete Formulierung zur verlängerten Abgabe enthielt 7,5% (w/v) Cefquinom-Sulfat, 3% Aluminiumdistearat und Auffüllung bis 100 durch Miglyol® 812. Die Formulierung ist in einer einzelnen Dosis subkutan in den Hals verabreicht worden. Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 26, 28, 30, 32, 48, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden. Die Konzentration von Cefquinom in Plasmaproben ist durch Bioassay bestimmt worden.

[0074] Die [Fig. 3](#) zeigt die Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (einzelne Tiere in Mikrogramm/Milliliter) nach einzelner subkutaner Verabreichung der Formulierungen an Schweine. Die gezeigten Ergebnisse zeigen, dass bei Schweinen die effektiven Plasmakonzentrationen über eine Zeitdauer von mehr als 24 Stunden aufrechterhalten werden können und daher ein geeignetes Profil verlängerter Abgabe erreicht worden ist.

Beispiel 5:

[0075] Die pharmakokinetischen Profile von zwei unterschiedlichen Cefquinom-Sulfat-Formulierungen mit auf Zellulose basierten Hilfsstoffen zur verlängerten Abgabe sind in dieser Studie betrachtet worden, wobei

jede Formulierung in drei verschiedenen Dosierungen (1, 3 und 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht) in einer Gruppe von drei Rindern je Dosis (200–400 Kilogramm Körpergewicht) verglichen worden sind. Die getesteten Formulierungen sind: Lot Nr. 96906/96907 Cefquinom-Sulfat, Span, Äthylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC) 1 (96906) und 2 (96907), Miglyol® 812.

[0076] Die Formulierungen sind in einer einzelnen Dosis subkutan in den Hals verabreicht worden. Jedes Tier hat jedes der Präparate einmal mit einer Auswaschzeit von 7 Tagen zwischen den Verabreichungen (Überkreuzausgestaltung) erhalten. Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden.

[0077] Die [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) zeigen die bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (einzelne Tiere) nach einzelner subkutaner Verabreichung von Lot Nr. 96906 und Lot Nr. 96907. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die zwei getesteten Formulierungen keine therapeutischen Blutniveaus für mehr als 24 Stunden aufrecht erhalten können und daher kein geeignetes in-vivo pharmakokinetisches Profil verlängerter Abgabe liefern.

[0078] In einem weiteren Experiment ist ein pharmazeutisches Präparat auf unterschiedlichen Zellulose-Hilfsstoffen zur verlängerten Abgabe wie in FR 2,685,203 bewertet worden und die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die getesteten Formulierungen keine therapeutischen Blutniveaus für mehr als 24 Stunden aufrecht erhalten können.

Beispiel 6:

[0079] Die pharmakokinetischen Profile von fünf unterschiedlichen Cefquinom-Sulfat-Formulierungen sind in dieser Studie durch Parallelvergleich mit Cefquinom-Sulfat in Äthyloleat-Öl-Suspension betrachtet worden. Jede Formulierung ist in einer Dosierung von 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht in einer Gruppe von drei Tieren je Gruppe (150–210 Kilogramm Körpergewicht) verabreicht worden. Lot Nr. 970802, 970804 und 97903 enthielten Cefquinom-Sulfat und auf Zellulose basierte Hilfsstoffe. Lot 970803 enthielt Cefquinom-Sulfat, Naphthoat und auf Zellulose basierte Hilfsstoffe. Lot 970805 enthielt Cefquinom-Sulfat und auf Aluminium-Monostearat (AMS) basierte Hilfsstoffe. Die Formulierungen sind in einer einzelnen Dosis subkutan in den Hals verabreicht worden. Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 32, 48, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden. Die Konzentration von Cefquinom in jeder Plasmaprobe ist durch Bioassay bestimmt worden.

[0080] Die [Fig. 6](#) zeigt bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mittelwerte in Mikrogramm/Milliliter) nach subkutaner Verabreichung der Formulierungen mit einer Dosisrate von 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die getesteten Formulierungen 970803, 970903, 970804, 97903 keine therapeutischen Blutniveaus für mehr als 32 Stunden aufrecht erhalten können. Die Formulierung 970802 (zellulosebasiert) lieferte ein geeignetes Profil verlängerter Abgabe, aber auf Grund technologischer Probleme (Resuspendierbarkeit war unmöglich) ist eine industrielle Entwicklung nicht betrachtet worden.

Beispiel 7:

[0081] Das pharmakokinetische Profil der verlängerten Abgabe einer Cefquinom-Sulfat-Formulierung in Rindern (145–400 Kilogramm Körpergewicht) nach Mikroverkapselung des Wirkstoffes (Mikrokugeln) in einer Matrix von teilweise hydriertem Pflanzenfett in einer Dosierung von 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht ist in dieser Studie durch Parallelvergleich mit dem Referenzpräparat bewertet worden. Die getesteten Formulierungen zur verlängerten Abgabe enthielten: a–d) Cefquinom-Sulfat in Äthyloleat suspendiert (Referenzpräparat), e) Cefquinom-Sulfat-Mikrokugeln, suspendiert in einer wässrigen Trägerlösung.

[0082] Die Formulierungen sind in einer einzelnen Dosis subkutan in den Hals verabreicht worden. Jedes Tier hat jedes der Präparate einmal mit einer Auswaschzeit von 7 Tagen zwischen den Verabreichungen erhalten.

[0083] Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden. Die Konzentration von Cefquinom in jeder Plasmaprobe ist durch Bioassay bestimmt worden.

[0084] Die [Fig. 7](#) zeigt bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mittelwerte in Milligramm/Liter) nach subkutaner Verabreichung der Formulierungen. Die Mikrokugelformulierung (Nr. e) lieferte ein Profil der verlängerten Abgabe des Wirkstoffes. Die Mikrokugeln waren in der eingesetzten Form aber nur sehr schlecht resuspendierbar und die Sedimentierung fand ziemlich schnell statt, selbst in der Spritze. Daher ist eine industrielle

Entwicklung dieses Typs von Formulierung nicht weiter verfolgt worden.

Beispiel 8:

[0085] Das pharmakokinetische Profil von verschiedenen Cefquinom-Sulfat-Formulierungen der verlängerten Abgabe mit einer Dosierung von 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht ist in dieser Studie durch einen Parallelvergleich mit dem Referenzpräparat in Rindern (200–400 Kilogramm Körpergewicht) bewertet worden. Die getesteten Formulierungen enthielten:

- 0) Cobactan 2.5% Cefquinom-Sulfat in Äthyloleat suspendiert (Referenzpräparat),
- a) Z2/78 Cefquinom-Sulfat (237.1 Milligramm), suspendiert in Äthyloleat + Hydroxymethylzellulose (50 Milligramm),
- b) Z2/79 Cefquinom-Sulfat (237.1 Milligramm), suspendiert in Äthyloleat + Stärkeglykollatrium (300 Milligramm),
- c) Z2/80 Cefquinom-Naphthoat (271.2 Milligramm), suspendiert in Äthyloleat + Hydroxymethylzellulose (50 Milligramm) hoher Viskosität,
- d) Z2/81 Cefquinom-Naphthoat (271.2 Milligramm), suspendiert in Äthyloleat + Stärkeglykollatrium (300 Milligramm).

[0086] Die Formulierungen sind in einer einzelnen Dosis subkutan in den Hals verabreicht worden. Jedes Tier hat jedes der Präparate einmal mit einer Auswaschzeit von 7 Tagen zwischen den Verabreichungen erhalten.

[0087] Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56, 72 und 80 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden. Die Konzentration von Cefquinom in jeder Plasmprobe ist durch Bioassay bestimmt worden.

[0088] Die [Fig. 8](#) zeigt bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mittelwerte in Mikrogramm/Milliliter) nach subkutaner Verabreichung der Formulierungen. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die getesteten Formulierungen keine therapeutischen Blutniveaus für mehr als 24 Stunden aufrecht erhalten können.

Beispiel 9:

[0089] Das pharmakokinetische Profil einer Cefquinom-Sulfat-Formulierung in einer Dosierung von 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht ist in dieser Studie durch einen Parallelvergleich mit Cefquinom-Äthyloleat in öliger Suspension in einer Gruppe von 3 Rindern (340–380 Kilogramm Körpergewicht) bewertet worden. Die getesteten Formulierungen enthielten Cefquinom-Sulfat-p-Hydroxybenzoat und Miglyol® 812.

[0090] Die Formulierungen sind in einer einzelnen Dosis intramuskulär in den M. triceps brachii verabreicht worden.

[0091] Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur zu den Zeiten 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 26, 28, 30, 32, 48, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden. Die Konzentration von Cefquinom in den Plasmproben ist durch Bioassay bestimmt worden.

[0092] Die [Fig. 9](#) zeigt bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mittelwerte in Mikrogramm/Milliliter) nach einfacher intramuskulärer Verabreichung der Formulierung. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die getestete Formulierung zur verlängerten Abgabe einen therapeutischen Blutniveau nur für 12 Stunden aufrecht erhalten konnte.

Beispiel 10:

[0093] Das pharmakokinetische Profil der verlängerten Abgabe von Cefquinom-Sulfat-Formulierungen, die verschiedene SABER® Ölabgabesysteme einsetzen, bei Rindern (230–345 Kilogramm Körpergewicht) und Schweinen (41–55 Kilogramm Körpergewicht) in einer Dosierung von 3 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht oder 5 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht intramuskulär oder subkutan bei den Rindern und in einer Dosierung von 6 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht oder 10 Milligramm/Kilogramm Körpergewicht intramuskulär bei den Schweinen ist in dieser Studie bewertet worden. Das SABER Abgabesystem nutzt eine Basisverbindung hoher Viskosität (Rohrzucker-Azetat-Isobutytrat, SAIB), um eine gesteuerte Abgabe zu erhalten. Bei Zugabe einer kleinen Menge Lösungsmittel (Äthanol (EtOH), Äthyllactat (Etlac)) wandelte sich die Komponente hoher Viskosität SAIB in eine einfach injizierbare Flüssigkeit. Einmal im Körper verteilt sich das Lösungsmittel und es bildet sich ein halbfestes biodegradables Implantat. Die getestete Formulierung zur verlängerten Abgabe

be waren Lot 96557, Lot 96558 und Lot 96559.

[0094] Die Formulierungen sind in einer einzelnen Dosis subkutan in den Hals oder intramuskulär in den M. triceps brachii verabreicht worden. Jedes Tier hat jedes der Präparate einmal mit einer Auswaschzeit von 7 Tagen zwischen den Verabreichungen erhalten.

[0095] Blutproben sind durch Jugularvenenpunktur (Rinder) und durch Punktur der anterioren Vena cava (Schweine) zu den Zeiten 0, 1, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56 und 72 Stunden nach der Medikamentabgabe genommen worden. Die Konzentration von Cefquinom in den Plasmaproben ist durch Bioassay bestimmt worden. Bei Validierung des Verfahrens ist eine Quantifizierungsgrenze (LOQ) von 0,04 Mikrogramm Cefquinom/Milliliter Plasma etabliert worden.

[0096] Die [Fig. 10](#) zeigt bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mikrogramm/Milliliter) nach intramuskulärer Verabreichung der Formulierungen bei Rindern. Die [Fig. 11](#) zeigt bovine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mikrogramm/Milliliter) nach subkutaner Verabreichung der Formulierungen bei Rindern. Die [Fig. 12](#) zeigt porcine Plasma-Cefquinom-Konzentrationen (Mikrogramm/Milliliter) nach intramuskulärer Verabreichung der Formulierungen an Schweine.

[0097] Die Formulierungen a und b zeigten pharmakokinetische Profile der verlängerten Abgabe auf einem niedrigem Niveau nach subkutaner, intramuskulärer Verabreichung an Rinder und intramuskulärer Verabreichung an Schweine, aber die industrielle Entwicklung ist nicht in Betracht gezogen worden auf Grund der verbleibenden Residuen des Trägers im Tierkörper am Injektionsort, die immer noch 6 Monate nach der Verabreichung feststellbar waren. Die Formulierung c ergab keine Profile zur verlängerten Abgabe mit einer Aktivität nach mehr als 32 Stunden in allen Anwendungen auf Schweine und Rinder.

Patentansprüche

1. Eine einspritzbare pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend Cefquinom und ein Trägermaterial für verlängerte Freisetzung, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Trägermaterial für verlängerte Freisetzung eine Mischung aus einem Öl und Aluminium-Distearat enthält.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es das Aluminium-Distearat in einer Menge zwischen 1.0 und 4.0 Gewichtsprozent umfasst.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass es das Aluminium-Distearat in einer Menge zwischen 2.5 und 3.5 Gewichtsprozent umfasst.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Öl ein mittelkettiges Triglycerid oder eine Mischung von mittelkettigen Triglyceriden ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Öl Miglyol[®], bevorzugt Miglyol[®] Grad 812 ist.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es 2.0 bis 20.0 Gewichtsprozent Cefquinom umfasst.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es 7.5 bis 10.0 Gewichtsprozent Cefquinom umfasst.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Cefquinom Cefquinom-Sulfat ist.

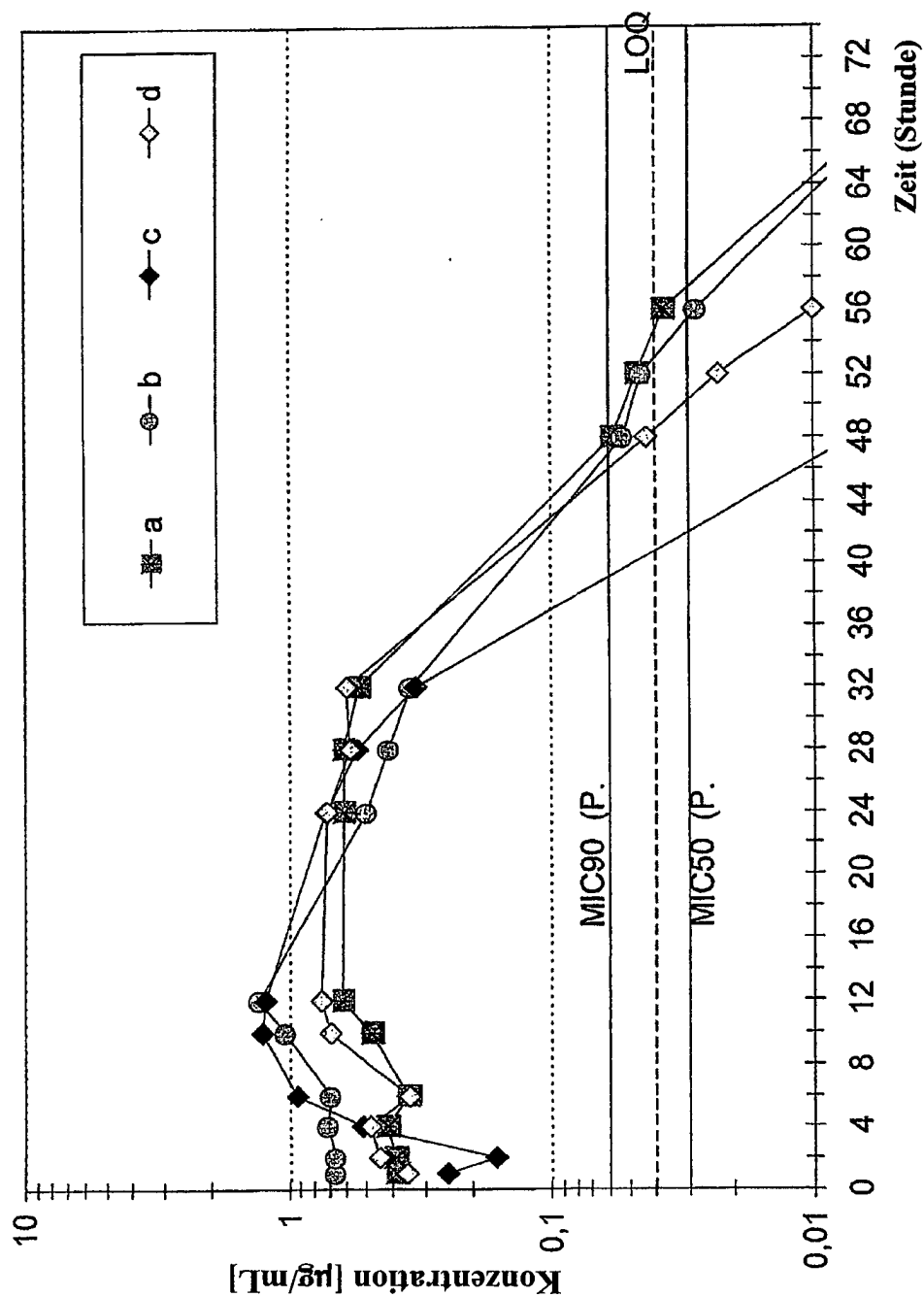
9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung wie sie in einem der vorstehenden Ansprüche beschrieben worden ist, umfassend die Schritte des Mischens des Öls und des Aluminium-Distearats, um das Trägermaterial für verlängerte Freisetzung zu erzeugen und Cephalosporin in dem Trägermaterial für verlängerte Freisetzung zu suspendieren.

10. Verwendung von Cefquinom in einem Trägermaterial für verlängerte Freisetzung, umfassend eine Mischung eines Öls und Aluminium-Distearat für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung oder Ver-

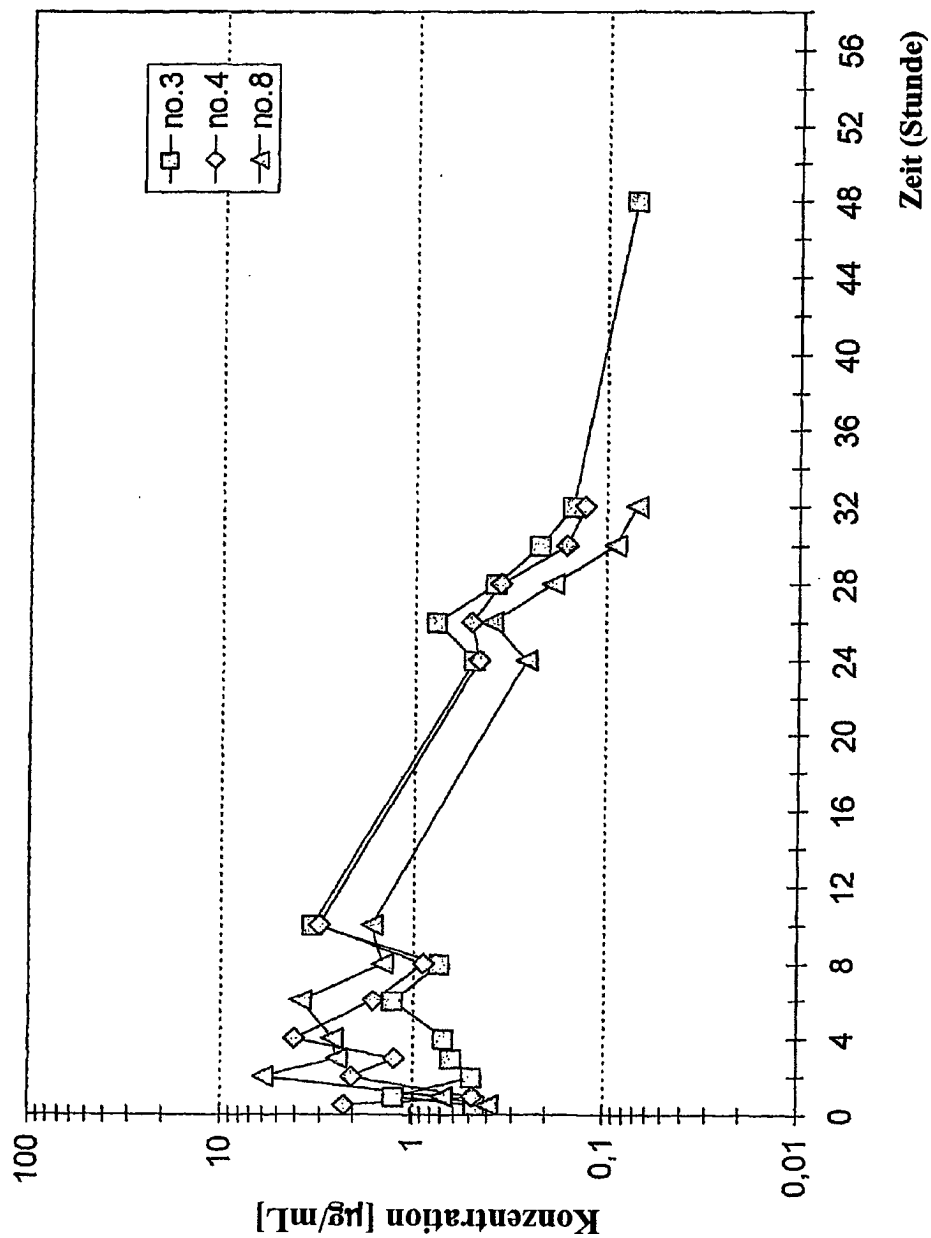
meidung von Infektionskrankheiten bei Tieren.

Es folgen 12 Blatt Zeichnungen

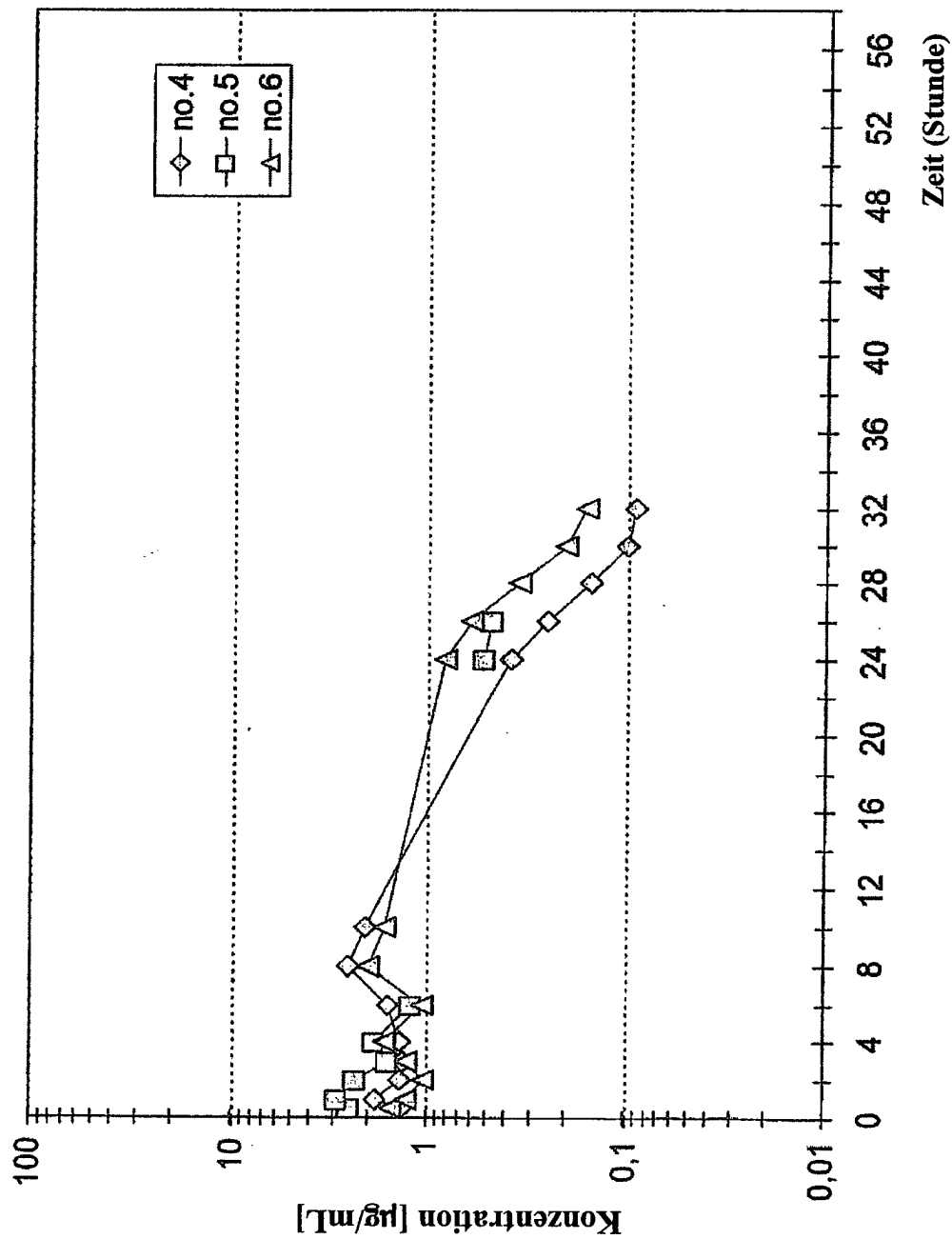
Figur 1: Cefquinom-Plasma Konzentrationen in Rindern nach subkutaner Verabreichung von Cefquinomsulfat-Formulierungen bei einer Dosisrate von 5.0 mg/kg Körpergewicht (logarithmisch-lineare Kurve, Mittelwerte(n=3))



Figur 2: Cefquinom-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/ml}$] bei Hunden nach subkutaner Verabreichung von Cefquinom-Sulfat 7,5% V 078 SL5 16-18 bei einer Dosisrate von 10 mg/kg Körpergewicht (Logarithmisch-lineare Kurven für einzelne Tiere)

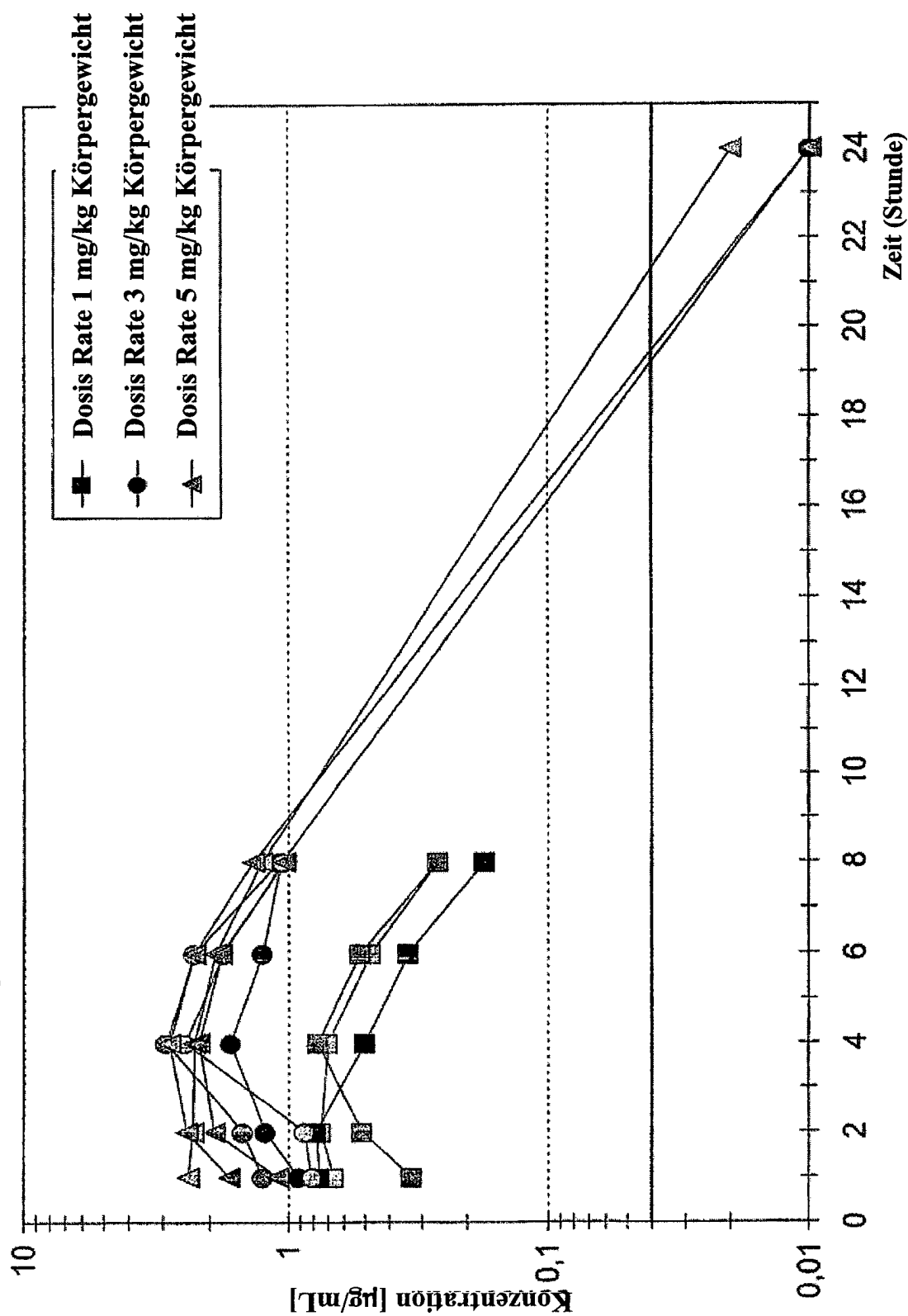


Figur 3: Cefquinom-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/mL}$] bei Schweinen nach intramuskulärer Verabreichung von Cefquinom-Sulfat 7,5% V 078 SL5 16-18 bei einer Dosisrate von 10 mg/kg Körpergewicht (Logarithmisch-Lineare Kurven für einzelne Tiere)

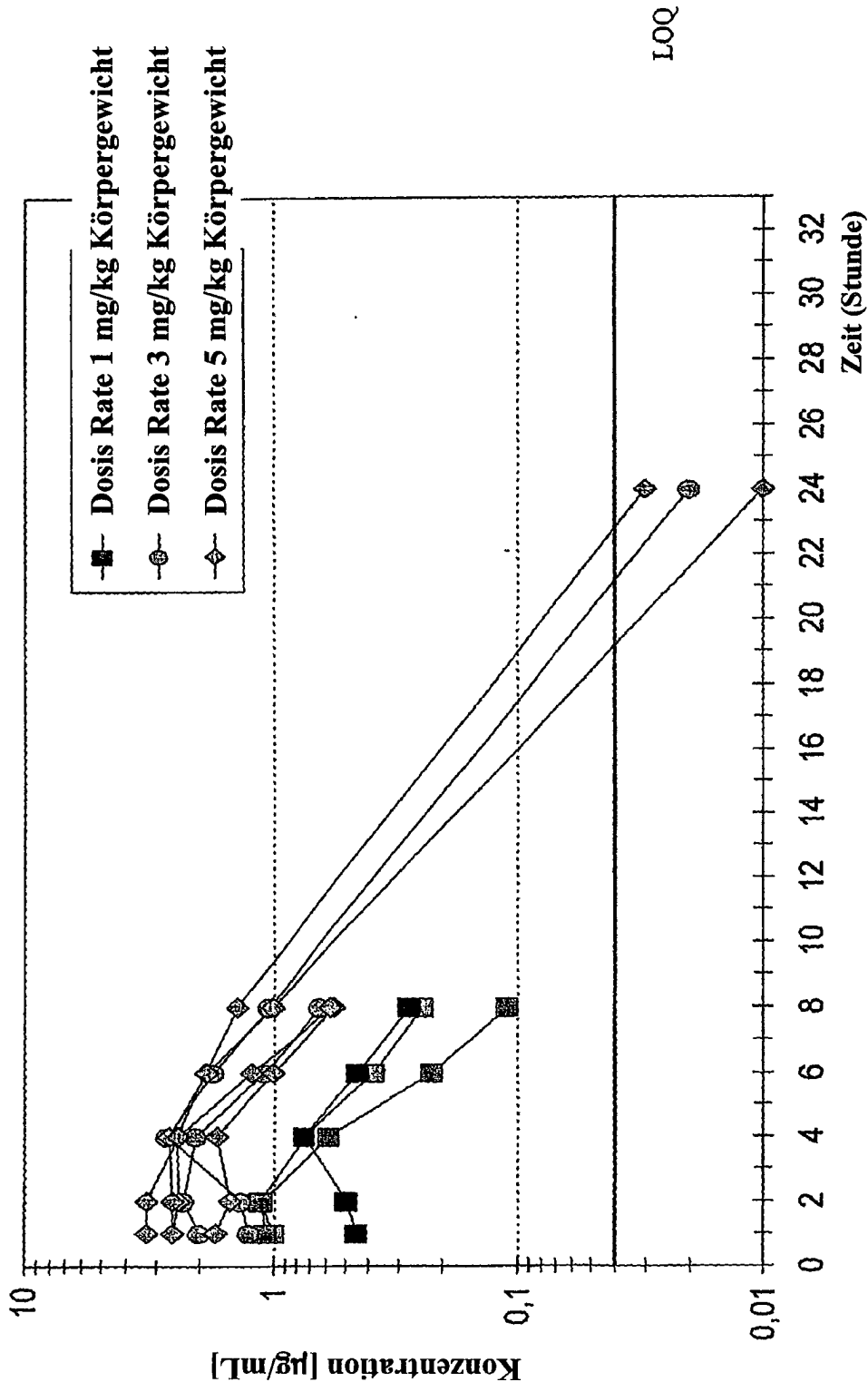


Figur 4: Cefquinom-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/mL}$] bei Rindern nach subkutaner Verabreichung von

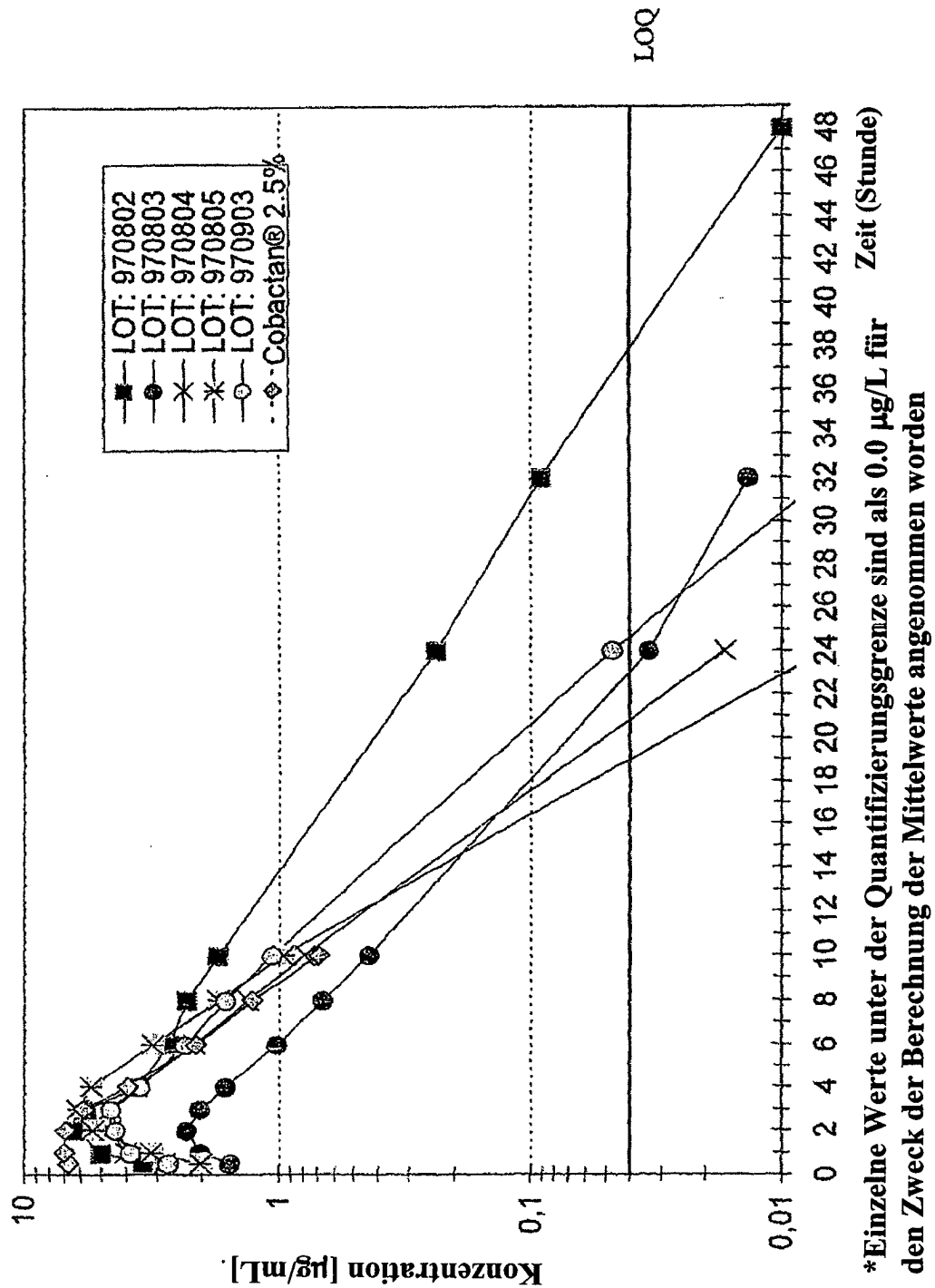
Lot Nr.: 960906 (Logarithmisch-lineare Kurven für einzelne Tiere)



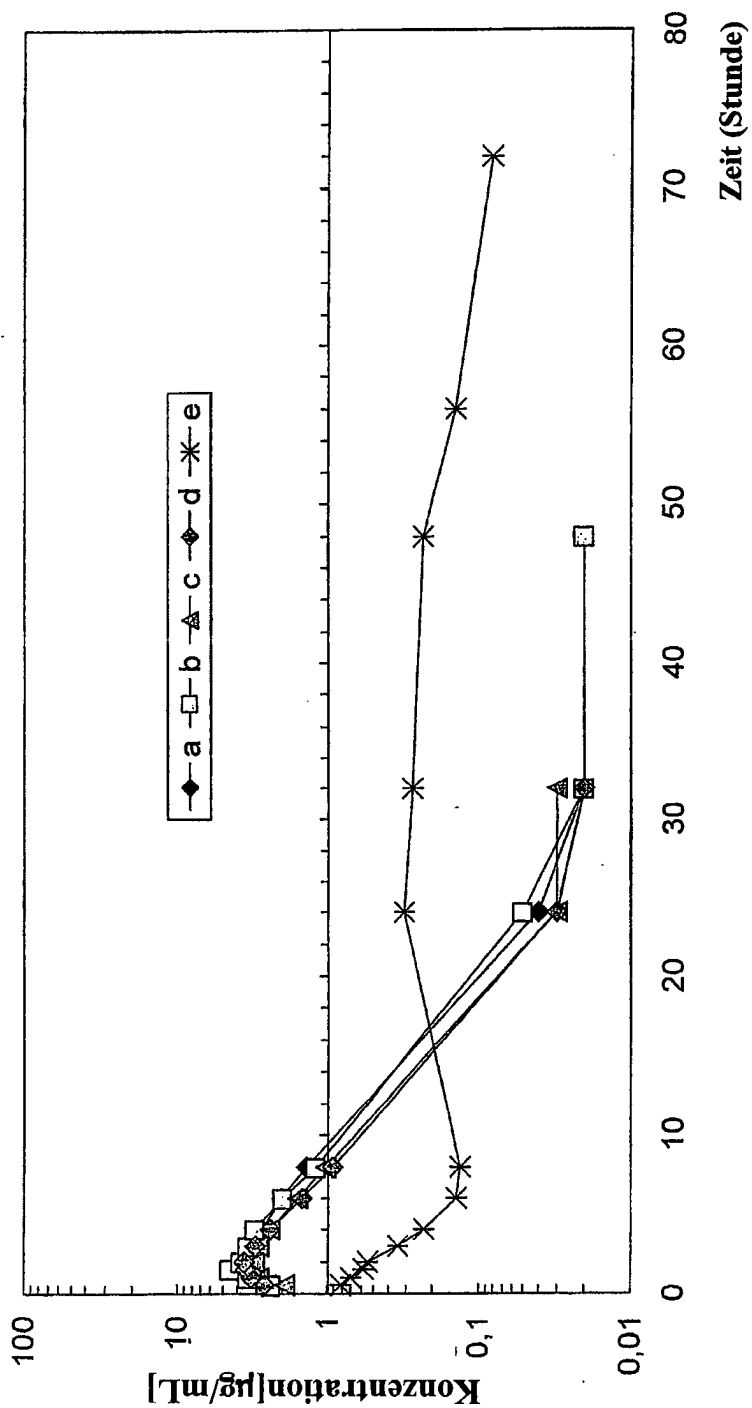
Figur 5: Cefquinom-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/mL}$] bei Rindern nach subkutaner Verabreichung von Lot No.: 960907 (logarithmisch-lineare Kurven für einzelne Tiere)



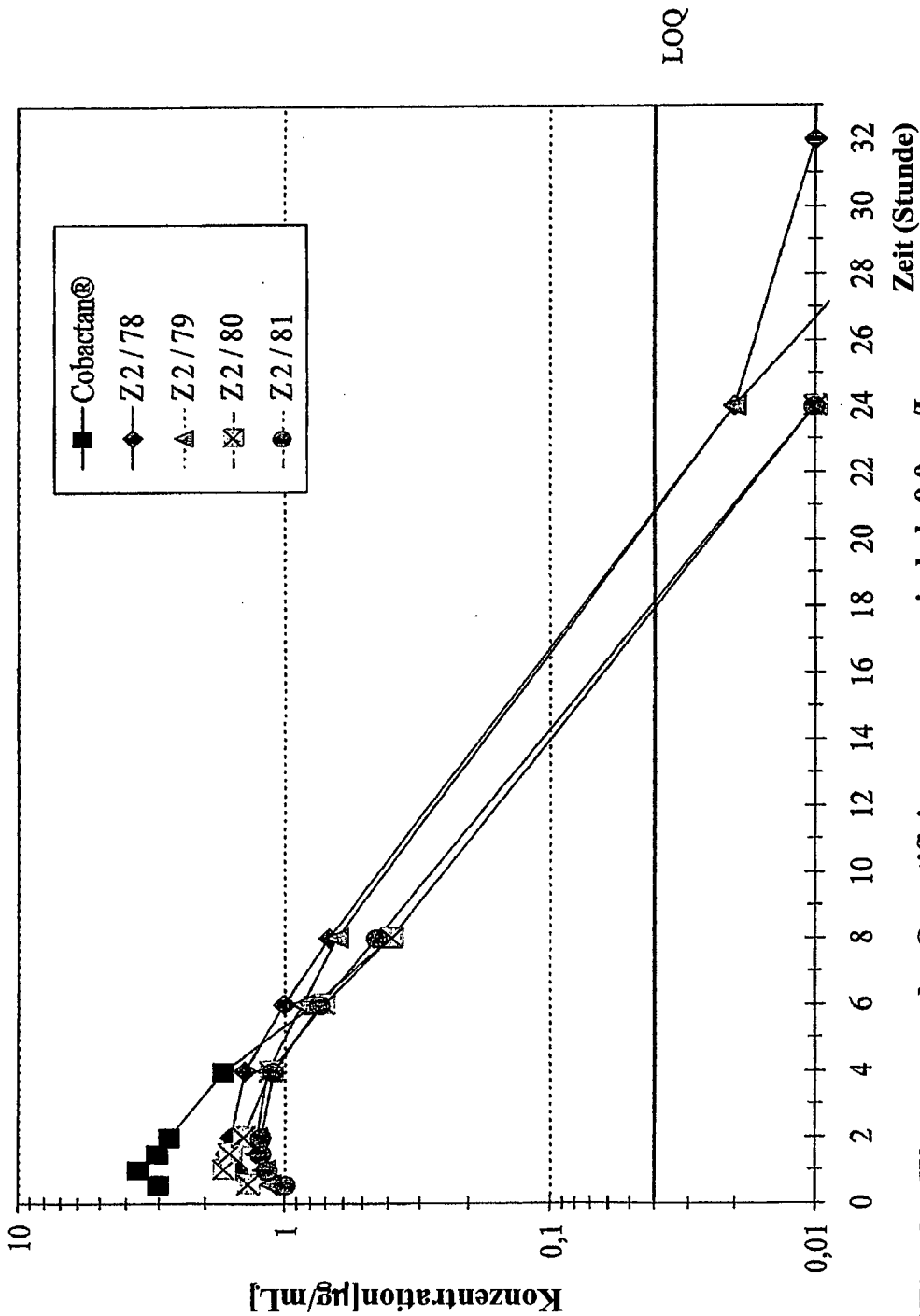
Figur 6: Cefquinom-Plasmakonzentrationen [$\mu\text{g/mL}$] bei Rindern nach subkutaner Verabreichung von Cobactan® 2,5% und Lot 970802, 970803, 970804, 970805, 970903 bei einer Dosisrate von 5 mg/kg Körpergewicht (logarithmisch-lineare Kurven, Mittelwerte*)



Figur 7: Cefquinom-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/mL}$] bei Rindern nach subkutaner Verabreichung von Präparaten a-e bei einer Dosisrate von 5 mg/kg Körpergewicht (Präparat a-d: $n=10$, Präparat e, $n=3$) (Logarithmisch-lineare Kurven, Mittelwerte)

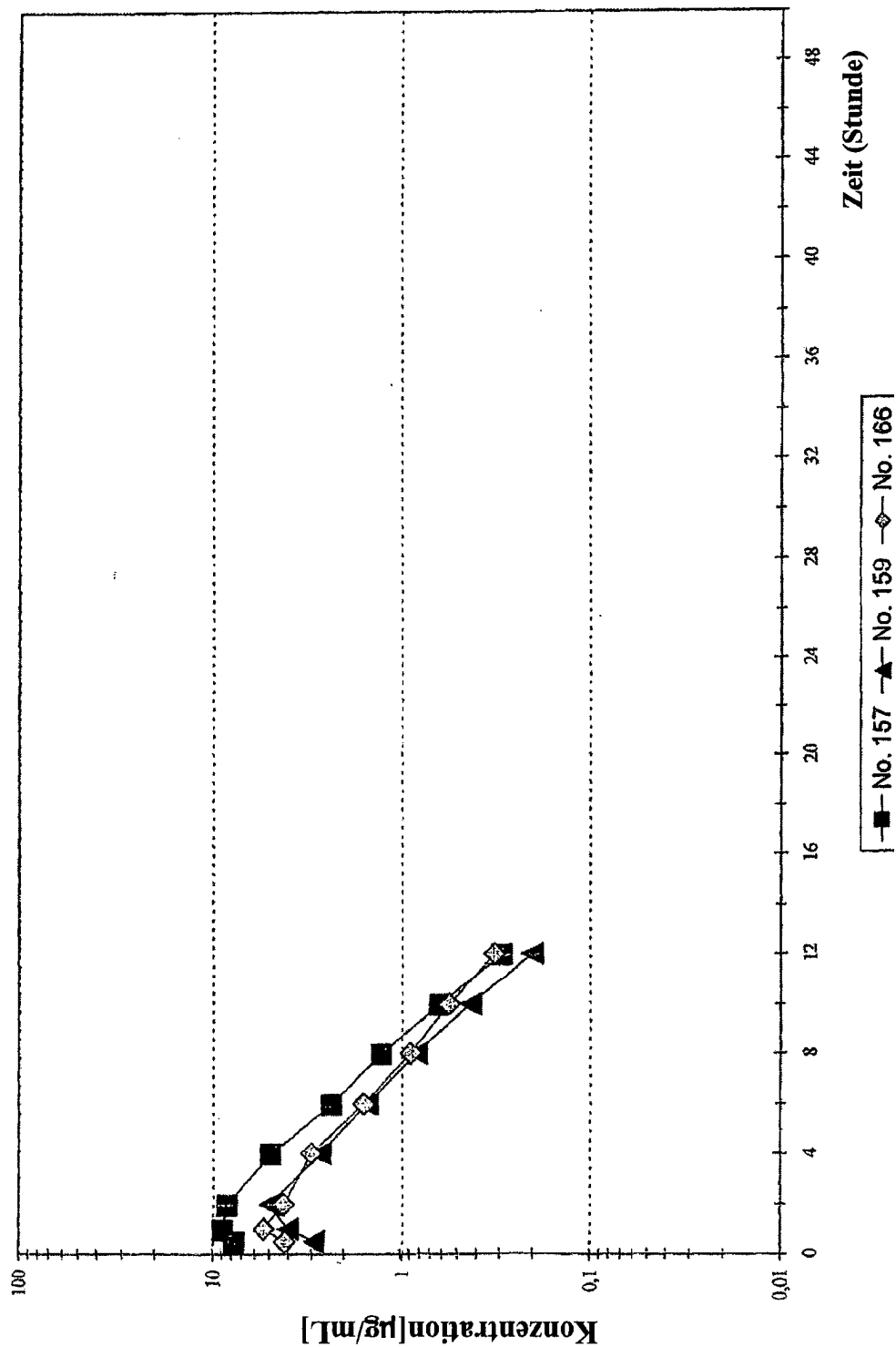


Figur 8: Cefquinom-Plasmakonzentration [µg/mL] bei Rindern nach subkutaner Verabreichung von Cefquinom LA in einer Dosirate von 5 mg/kg Körpergewicht (Logarithmisch-Lineare Kurven, Mittelwerte*)

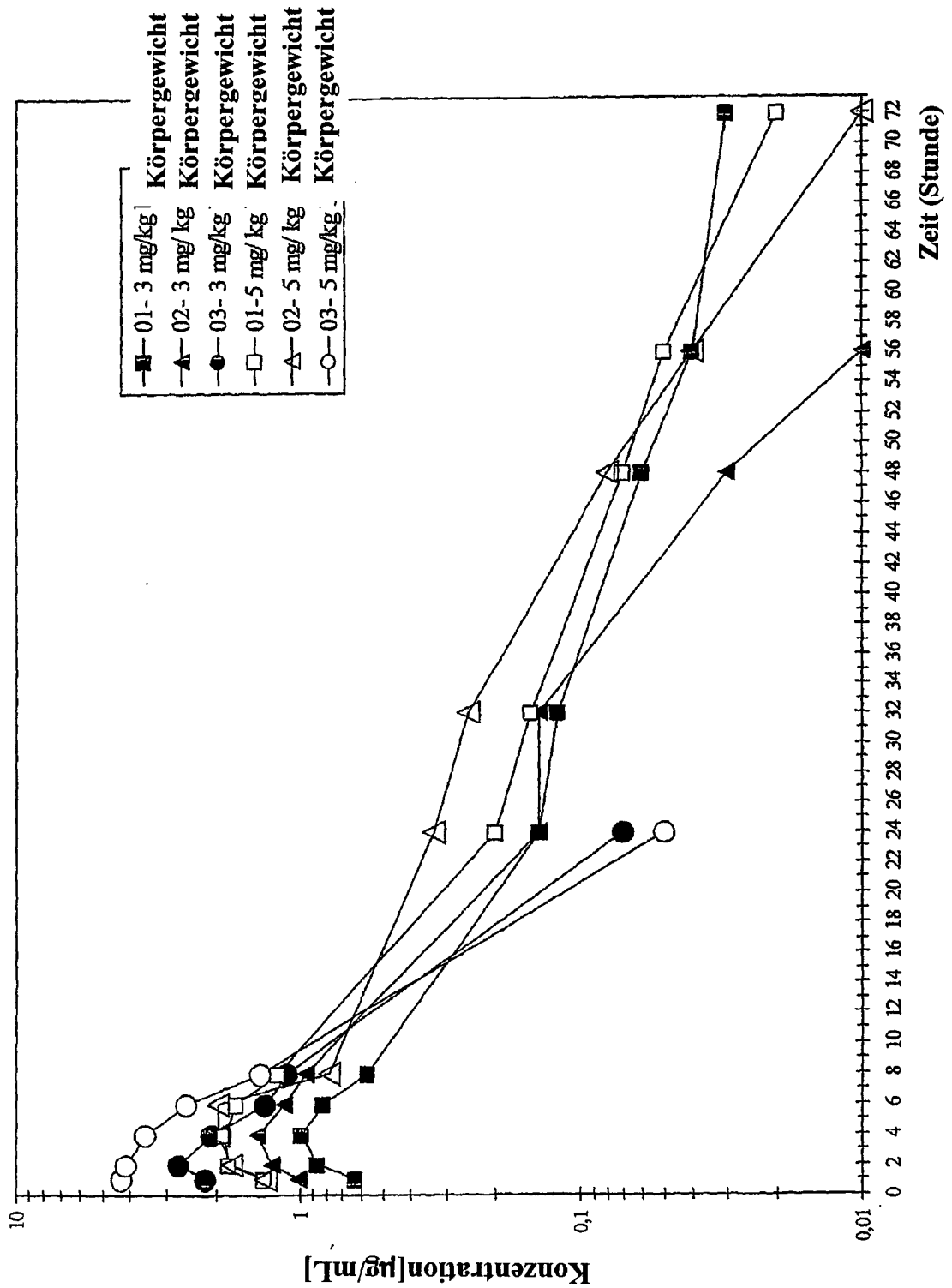


*Einzelne Werte unter der Quantifizierungsgrenze sind als 0.0 µg/L für den Zweck der Berechnung der Mittelwerte angenommen worden

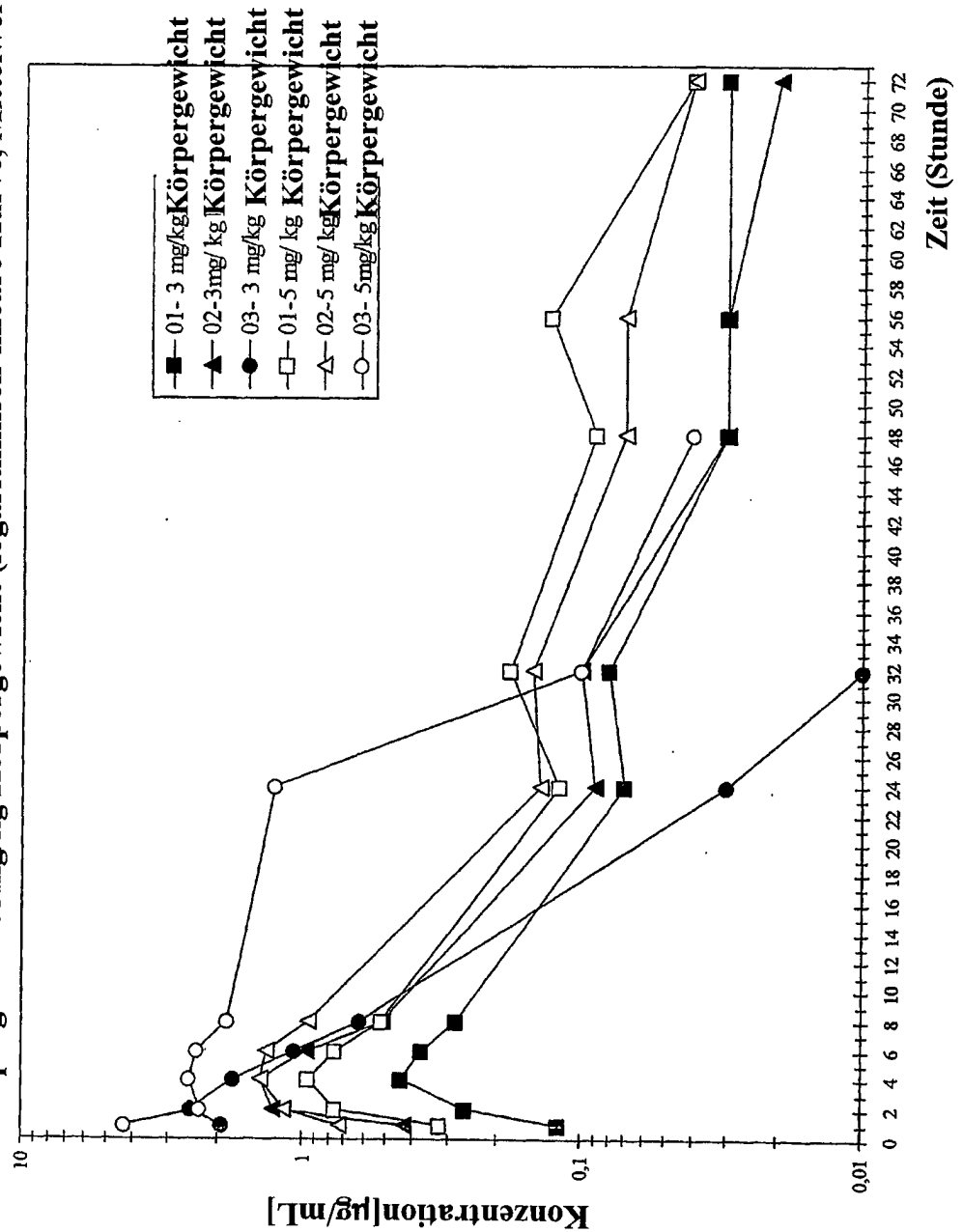
Figur 9: Cefquinom-Plasmakonzentration in bovinem Plasma nach einer einzelnen intramuskulären Injektion von Cefquinom -p-hydroxybenzoate in Miglyol 812 bei einer Dosis von 5mg Cefquinom/kg Körpergewicht (einzelne Tiere)



Figur 10: Cefquinom-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/mL}$] nach intramuskulärer Verabreichung von Formulierung g01, 02 und 03 bei Rindern und einer Dosisrate von 3 mg/kg Körpergewicht/ 5mg/kg Körpergewicht (Logarithmisch-lineare Kurve, Mittelwerte (n=3))



Figur 11: Cefquinom-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/mL}$] nach subkutaner Verabreichung von Formulierung 01, 02 und 03 bei Rindern und einer Dosisrate von 3mg/kg Körpergewicht/ 5mg/kg Körpergewicht (logarithmisch-lineare Kurve, Mittelwerte ($n=3$))



Figur 12: Cefquinome-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/mL}$] nach intramuskulärer Verabreichung der Formulierung 01, 02 und 03 bei Schweinen mit einer Dosisrate von 6 mg/kg Körpergewicht/ 10 mg/kg Körpergewicht (logarithmisch-lineare Kurve, Mittelwerte (n=3))

