



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1011689 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/70 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 1998.09.04	(73) Titular(es): MERIAL, INC. 115 TRANSTECH DRIVE ATHENS, GA 30601 US
(30) Prioridade(s): 1997.09.10 US 58330 P 1998.03.25 GB 9806420	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.06.28	(72) Inventor(es): RONALD W. RATCLIFFE US HELMUT KRO00 US DANIEL, O. FARRINGTON US JEFFREY, N. CLARK US RONALD W. RATCLIFFE US
(45) Data e BPI da concessão: 2007.01.31 003/2007	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE 9A - AZALIDOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE 9a-AZALIDOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS"

Os 9a-azalidos são úteis para o tratamento e a prevenção de infecções bacterianas respiratórias ou entéricas em animais de criação, particularmente em gado e em suínos.

DESCRIÇÃO

"9A-AZALIDOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS"

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona a utilização de 9a-azalidos para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de infecções bacterianas respiratórias ou entéricas em animais de criação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A morbilidade e a mortalidade associadas com as infecções bacterianas respiratórias ou entéricas em animais de criação, representam uma perda económica significativa para a indústria pecuária. No caso do gado, especialmente em animais jovens, o stress devido ao desmame, transporte, desidratação, alteração de dieta ou privação de alimentos pode provocar uma elevada susceptibilidade dos animais a infecção bacteriana respiratória, especialmente se os animais são alojados em instalações apinhadas ou fracamente ventiladas. Os patogénios bacterianos que são os principais causadores de infecções respiratórias bovinas são *Pasteurella Haemolytica*, *P. multocida*, *Haemophilus somnus* e *Mycoplasma* spp. Em porcos as infecções respiratórias causadas por *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus*

pleuropneumoniae, e *Mycoplasma* spp. estão associadas a perdas consideráveis nalgumas varas. Os organismos mais comuns causadores de doenças entéricas no gado e em suínos são a *Escherichia coli*, *Treponema Hyodysenteriae* e *Salmonella* spp.

Os produtos antimicrobianos terapêuticos correntes contra infecções respiratórias e entéricas em animais de criação incluem um grupo diverso de produtos mais antigos eficazes contra um largo espectro de agentes infecciosos, principalmente destacam-se neste grupo as tetraciclinas; e um grupo de produtos introduzidos recentemente indicados principalmente para o tratamento de doenças respiratórias em bovinos, tais como as quinolonas (danofloxacina, enrofloxacina), cefalosporinas (cefquinoma, ceftiofur), macrólidos (tilmicosina), e florfenicol. A resistência a agentes antimicrobianos mais antigos desenvolveu-se no campo. Apesar da resistência a produtos mais novos não ser ainda um problema, sabe-se que a utilização excessiva favorece a emergência de resistência ao longo do tempo, mas o aumento do número de famílias de fármacos, e por isso dos seus mecanismos de acção, em utilização poderá fazer diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistência a um composto individual. Deste modo, existe uma necessidade continuada para a descoberta de compostos antimicrobianos que sejam adequados para utilização em medicina veterinária; preferentemente, tais composto pertencerão a um quimiotipo diferente dos agentes antimicrobianos actualmente em utilização em

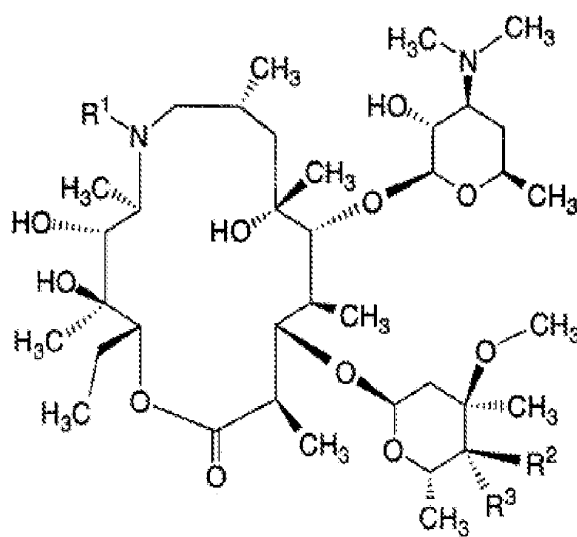
medicina animal ou humana. Outras características desejáveis de um novo produto antimicrobiano para uso veterinário inclui uma elevada potência contra os organismos alvo, uma elevada concentração no tecido alvo, e uma elevada meia-vida no tecido.

Os 9a-azalidos são antibióticos que se caracterizam por possuir um anel lactona de 15 membros contendo um átomo de azoto no anel. São apresentados 9a-azalidos, por exemplo, em Patente US 4,328,334, Patente US 4,517,359, Patente US 4,474,768, Patente US 4,464,527, Patente US 4,526,889, Patente US 4,465,674, Patente US 4,492,688, Patente US 4,512,982, Patente US 4,518,590, Pedido de Patente Europeia No. 136,831, Pedido de Patente Europeia No. 259,789, Pedido de Patente Europeia No. 316,128, Pedido de Patente Europeia No. 467,331, Pedido de Patente Europeia No. 606,062, e Pedido de Patente Europeia No. 657,464.

As Patentes US 4,464,768, 4,464,527 e 4,526,889 apresentam, respectivamente, azitromicina e homólogos N-etilo e N-propilo da azitromicina, e 4''-epi-azitromicina, que se dizem ser activos contra *Pasteurella multocida in vitro*; no entanto, as patentes também referem que em relação a compostos nelas apresentados, as suas actividades *in vivo* é mais limitada em relação a organismos susceptíveis. Do que seja conhecimento do Requerente, os 9a-azalidos conhecidos não foram reportados como sendo quimicamente úteis no tratamento e na prevenção de infecções respiratórias ou entéricas de bovinos ou suínos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Num aspecto, a presente invenção refere-se à utilização de uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um 9a-azalido para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma infecção respiratória bacteriana em bovinos ou suínos causada por *Actinobacillus* spp., *Haemophilus somnus* ou *Mycoplasma* spp. ou de uma infecção entérica causada por *Treponema hyodysenteriae* em animais de criação, em que o 9a-azalido tem a fórmula I:



I

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu complexo de metal farmacêuticamente aceitável, em que o referido metal é seleccionado do grupo que consiste em cobre, zinco, cobalto, níquel e cádmio;

em que,

R^1 é:

hidrogénio;

alquilo C_{1-3} opcionalmente substituído por hidroxí, alcoxi C_{1-3} , ciano,

alcoxycarbonilo C_{1-3} , halogénio, amino, alquilamino C_{1-3} , ou di(alquil C_{1-3})amino; ou

alilo; ou

propargilo; e

um de R^2 e R^3 é hidrogénio e o outro é hidroxí, ou $-NH_2$.

Numa forma de realização preferida, o 9a-azalido é seleccionado de azitromicina, 4''-epi-azitromicina, 4''-desoxi-4''-aminoazitromicina, e 4''-epi-4''-desoxi-4''-aminoazitromicina.

Noutra forma de realização preferida, a utilização é para tratamento.

Ainda noutra forma de realização preferida, a utilização é para prevenção.

Noutra forma de realização preferida, a referida infecção bacteriana é uma infecção respiratória de bovinos ou suínos.

Numa forma de realização particularmente prefe-

rida, o *Actinobacillus* spp. é *Actinobacillus plueropneumoniae*.

Ainda noutra forma de realização preferida, a referida infecção bacteriana é uma infecção entérica de bovinos ou suínos.

Noutra forma de realização preferida, as infecções são bovinas.

Ainda noutra forma de realização preferida, as infecções são suínas.

Noutra forma de realização preferida, o medicamento é para administração parentérica.

Numa forma de realização particularmente preferida, a gama de dosagem é de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg.

Noutra forma de realização particularmente preferida, a gama de dosagem é de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg.

Os 9a-azalidos são aqui denominados como derivados de azitromicina, que é 9-desoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

O termo "quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz" significa uma quantidade de um 9a-azalido que proporciona um nível de actividade antibacteriana no

local alvo da infecção que é suficiente para inibir a bactéria de um modo que permite ao animal hospedeiro ultrapassar ou se proteger da infecção.

"Tratamento ou prevenção" significa a utilização do 9a-azalido após ou antes da manifestação dois sinais e sintomas que sugerem uma infecção bacteriana que permita ao animal hospedeiro ultrapassar ou se proteger da infecção.

"Infecções bacterianas respiratórias ou entéricas" significa infecções do tracto respiratório ou digestivo para as quais o organismo causador ou o organismo causador provável é susceptível ao 9a-azalido. Tais organismos incluem, mas não estão limitados, a *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma* spp., *Treponema hyodysenteriae*.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Tais ácidos incluem ácido acético, benzenossulfónico, benzóico, canforossulfónico, cítrico, etanossulfónico, fumárico, glucónico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfónico, galactárico, nítrico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, e p-toluenossulfónico. São particularmente preferidos os ácidos cítrico, bromídrico, clorídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, e tartárico.

Os 9a-azalidos são ou compostos conhecidos, tais como aqueles apresentados nas patentes ou nos pedidos de patente publicados aqui citados acima, ou podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis utilizando métodos de síntese química convencionais.

Os 9a-azalidos podem ser administrados a um hospedeiro que necessite de tratamento, ou de prevenção da doença bacteriana respiratória ou entérica de um modo similar ao utilizado para outros agentes antibacterianos; por exemplo, os 9a-azalidos podem ser administrados de forma parentérica, oral, tópica ou rectal. A dosagem a ser administrada varia de acordo com o composto utilizado em particular, o organismo infeccioso envolvido, o hospedeiro particular, a gravidade da doença, o estado físico do hospedeiro, e a via seleccionada de administração; a dosagem particular pode ser facilmente determinada por um perito na técnica. Para o tratamento de doenças bacterianas, a dosagem oral pode variar de 1 mg/kg a 1000 mg/kg; e a dosagem parentérica pode variar de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg. Os 9a-azalidos da presente invenção são preferentemente administrados de forma parentérica numa dosagem com uma gama de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg.

Os 9a-azalidos são preferentemente utilizados numa composição farmacêutica compreendendo o ingrediente

activo e um veículo inerte farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um 9a-azalido como ingrediente activo, e podem também conter um veículo farmacêuticamente aceitável e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. As formulações incluem composições adequadas para administrações oral, rectal, tópica e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, e intravenosa), apesar da via mais adequada num determinado caso depender do hospediero particular, e da natureza e gravidade da condição para a qual o ingrediente activo está a ser administrado. As composições farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dose única e preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica.

Em utilização prática, o 9a-azalido pode ser combinado como ingrediente activo numa mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de formulação farmacêutica convencionais. O veículo pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parentérica (incluindo intravenosa, intramuscular, e subcutânea); preferindo-se geralmente a administração parentérica.

Na preparação das composições para forma de dosagem oral, pode ser utilizado qualquer dos meios farmacêuticos convencionais. Por exemplo, no caso de

preparações líquidas orais tais como suspensões, elixires e soluções podem usar-se água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes e agentes corantes; ou no caso de preparações orais sólidas tais como pós, cápsulas e comprimidos, podem ser incluídos veículos tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes e agentes desintegrantes. Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa em cujo caso são obviamente utilizados veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos através de técnicas aquosas ou não aquosas convencionais. Além das formas de dosagem comuns apresentadas acima, os 9a-azalidos podem também ser administrados através de métodos de libertação controlada e/ou por dispositivos de administração.

As composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para administração oral podem se apresentar como unidades discretas tais como cápsulas, pílulas ou comprimidos contendo cada um uma quantidade predeterminada do ingrediente activo, na forma de pó ou grânulos ou como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso, um líquido não aquoso, uma emulsão de um óleo em água. Tais composições podem ser preparadas por qualquer um dos métodos de farmácia, mas todos os métodos incluem o passo de associação do ingrediente activo com o veículo que constitui um

ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas através da adição mistura uniforme e íntima do ingrediente activo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, preparar o produto na apresentação desejada. Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos podem ser preparados por compressão, numa máquina adequada, do ingrediente activo numa forma livre tal como em pó ou em grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, agente dispersante ou tensioactivo. Os comprimidos moldados podem ser preparados por moldagem numa máquina adequada, de uma mistura do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Desejavelmente, cada comprimido contém de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg do ingrediente activo e cada pílula ou cápsula contém de cerca de 1 a cerca de 500 mg do ingrediente activo.

As composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para administração parentérica podem ser preparadas como soluções ou suspensões destes compostos activos em água adequadamente misturada com um surfactante tal como hidroxipropilcelulose. Podem também ser preparadas dispersões em glicerol, polietilenoglicóis líquidos, e suas misturas em óleos. Sob condições convencionais de armazenamento e de utilização, estas preparações contêm um conservante para evitar o crescimento de microrganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para utilização injectável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para preparação extemporânea de soluções ou dispersões estéreis injectáveis. Em todos os casos, a forma deve ser estável sob as condições de fabrico e armazenamento e deve ser protegida da acção contaminante de microrganismos tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou um meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, um poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido), misturas adequadas destes, e óleos vegetais.

Formulações tópicas adequadas incluem dispositivos transdérmicos, aerossóis, cremes, unguentos, loções e pós pulverulentos. Estas formulações podem ser preparadas através de métodos convencionais contendo o ingrediente activo. Para efeitos de ilustração, um creme ou unguento é preparado através da mistura de quantidades suficientes de material hidrofílico e água, contendo de cerca de 5-10% em peso do composto, em quantidades suficientes para produzir um creme ou unguento com a consistência desejada.

Composições farmacêuticas adequadas para administração rectal nas quais o veículo é um sólido são mais preferentemente apresentadas na forma de doses unitárias em supositórios. Veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais correntemente utilizados na técnica, e os supositórios podem ser convenientemente formados através da adição e mistura da combinação com o(s) veículos(s)

amolecido(s) ou derretido(s) seguida do arrefecimento e moldagem.

Deve entender-se que além dos ingredientes que servem de veículos acima mencionados, as formulações farmacêuticas descritas acima podem incluir, se apropriado, um ou mais ingredientes veículos tais como diluentes, tampões, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensio-activos, espessantes, lubrificantes e conservantes (incluindo antioxidantes), e substâncias incluídas com o objectivo de tornar a formulação isotónica em relação ao sangue do paciente.

Podem também ser preparadas composições contendo um 9a-azalido numa forma de pó ou líquido concentrado. De acordo com a prática de formulação veterinária convencional, excipientes solúveis em água convencionais, tais como lactose ou sacarose, podem ser incorporados nos pós de modo a melhorar as suas propriedades físicas. Assim, pós particularmente aceitáveis desta invenção compreendem 50 a 100% p/p, e preferentemente 60 a 80% p/p da combinação e 0 a 50% p/p e preferentemente 20 a 40% p/p de excipientes veterinários convencionais. Estes pós podem ser ou adicionados a rações animais, por exemplo por meio de uma pré-mistura intermédia, ou diluídos em água para bebida do animal.

Os concentrados líquidos da invenção contêm adequadamente uma combinação de compostos solúvel em água e

pode opcionalmente incluir um solvente miscível com água aceitável em veterinária, por exemplo, polietilenoglicol, propilenoglicol, glicerol, glicerol formal ou um destes solventes misturado com até 30% v/v de etanol. Os concentrados líquidos podem ser administrados à água para bebida do animal.

A composição farmacêutica contendo o 9a-azalido pode opcionalmente conter um segundo ingrediente activo, um componente biológico tal como um antigénio, ou um suplemento dietético tais como minerais ou vitaminas. Os ingredientes activos podem incluir imunomoduladores tais como interferão, interleucinas e outras quimiocinas, anti-inflamatórios não esteróides tais como derivados do ácido propiónico (por exemplo, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, carprofeno), derivados do ácido acético (por exemplo, acetaminofeno, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclózico, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxepinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina, e zomepirac), derivados de ácido fenâmico (por exemplo, ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico), ácidos bifenilcarboxílicos (por exemplo, diflufenisal, flufenisal), e inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), e agentes antiparasitários tais como a avermectina, ivermectinas, milbemicinas, levamisole, benzimidazoles, pirantel/morantel. Agentes biológicos podem ser vacinas correntemente utilizadas na indústria da criação de gado

contra rinotraqueíte infecciosa bovina, vírus da diarreia bovina, vírus respiratório sincitial, parainfluenza, gastroenterite transmissível, síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos, rotavírus e coronavírus.

Os suplementos dietéticos podem ser vitaminas, ferro e selénio.

Os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar de modo mais completo a presente invenção.

ACTIVIDADE *IN VITRO* DOS 9a-azalidos

Foi determinada a actividade antibacteriana de 9a-azalidos representativos contra um conjunto de patógenos veterinários pelo método da concentração inibitória mínima (CIM) bem conhecido na técnica. Tal é realizado através da preparação de uma série de tubos de cultura, cada um contendo um meio com uma concentração diferente de agente antimicrobiano, e inoculando todos os tubos com o mesmo organismo. A concentração mais baixa de agente que previne completamente o aparecimento de turbidez é anotada, e a esta concentração denomina-se a CIM.

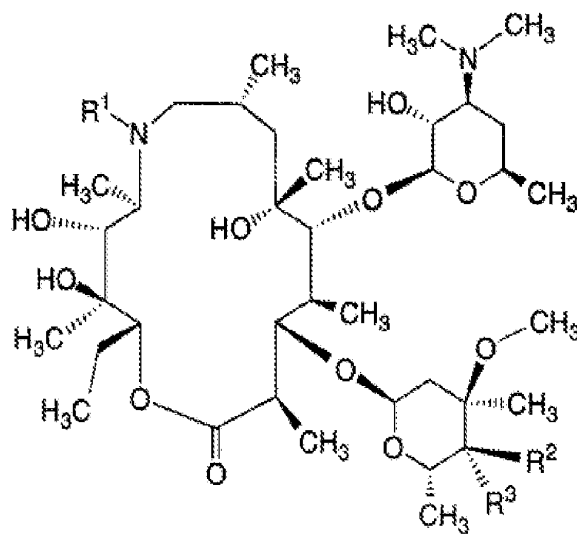
A gama de actividade antibacteriana de azitromicina e 4'''-desoxi-4'''-aminoazitromicina contra organismos veterinários chave é resumida abaixo:

<u>Organismo</u>	<u>Gama de CIM (µg/ml)</u>
<i>P. haemolytica</i>	0,125-0,5
<i>P. multocida</i>	0,125-2
<i>H. somnus</i>	0,062-0,25
<i>A. pleuropneumoniae</i>	0,062-0,5
<i>E. coli</i>	0,5-16
<i>Salmonella spp.</i>	1-16

Lisboa, 2 de Março de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma quantidade terapêuticamente ou profilacticamente eficaz de um 9a-azalido para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma infecção respiratória bacteriana em bovinos ou suínos causada por *Actinobacillus* spp., *Haemophilus somnus* ou *Mycoplasma* spp. ou de uma infecção entérica causada por *Treponema hyodysenteriae* em animais de criação, em que o 9a-azalido tem a fórmula I:



I

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu complexo de metal farmacêuticamente aceitável, em que o referido metal é seleccionado do grupo que consiste em cobre, zinco, cobalto, níquel e cádmio;

em que,

R¹ é:

hidrogénio;

alquilo C₁₋₃ opcionalmente substituído por hidroxí, alcoxi C₁₋₃, ciano,

alcoxycarbonilo C₁₋₃, halogéneo, amino, alquilamino C₁₋₃, ou di(alquil C₁₋₃)amino; ou

alilo; ou

propargilo; e

um de R² e R³ é hidrogénio e o outro é hidroxí, ou -NH₂.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o 9a-azalido é seleccionado de azitromicina, 4''-epi-azitromicina, 4''-desoxi-4''-aminoazitromicina, e 4''-epi-4''-desoxi-4''-aminoazitromicina.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para tratamento.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para prevenção.

5. Utilização de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a referida infecção bacteriana é uma infecção respiratória de bovinos ou suínos.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que Actinobacillus spp. é Actinobacillus plueropneumoniae.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a referida infecção bacteriana é uma infecção entérica de bovinos ou suínos.

8. Utilização de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que as infecções são bovinas.

9. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que as infecções são suínas.

10. Utilização de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o medicamento é para administração parentérica.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 10, em que a gama de dosagem é de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 11, em que a gama de dosagem é de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg.

Lisboa, 2 de Março de 2007