



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 583**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03725511 .4**
(86) Fecha de presentación : **19.05.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1505975**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

(54) Título: **Composiciones y método para tratar infecciones en ganado vacuno y porcino.**

(30) Prioridad: **20.05.2002 US 382015 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(73) Titular/es: **Schering-Plough Ltd.**
P.O. Box, Weyrstrasse 20
6000 Luzern 6, CH

(72) Inventor/es: **Kohan, Raul, E.;**
Varma, Kanwal, J.;
Simmons, Robert, D.;
Huq, Abu y
Freehauf, Keith, A.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 y método para tratar infecciones en ganado vacuno y porcino.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/382.015, presentada el 20 de mayo de 2002.

10 La invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de infecciones en animales. Más particularmente, la invención se refiere a una composición que contiene tanto un antibiótico como un fármaco anti-inflamatorio no esteroide para el uso en el tratamiento de infecciones en animales, tales como ganado vacuno y porcino.

Todas las referencias que se citan en la presente memoria se incorporan en su totalidad como referencia.

15 La enfermedad respiratoria bovina (abreviadamente en lo sucesivo BRD por la expresión inglesa *Bovine Respiratory Disease*) se produce tanto en ganado vacuno lechero como en ganado vacuno para carne, y es una de las principales causas de pérdida económica para la industria del ganado vacuno en todo el mundo. Estas pérdidas económicas se deben a la excesiva mortalidad, reducidas ganancias de peso, así como también a los costos de tratamiento y prevención. A menudo se hace referencia a la BRD como el “complejo de enfermedades respiratorias bovinas” debido a la etiología de múltiples factores.

20 El costo de las pérdidas por muerte debidas a enfermedades respiratorias varía en todo el mundo. Se estima que las pérdidas por muerte en Estados Unidos se acercan a mil millones de dólares por año. Las pérdidas en diversos países europeos varían desde 75 a 120 millones de dólares. El ganado vacuno con BRD clínica o subclínica no engorda ni produce leche tan bien como los animales sanos. El ganado vacuno para carne con BRD engorda menos, posee reducida eficacia de alimentación y a menudo produce una res sacrificada de menor calidad en la matanza. Perino L. J., Apley M., *Bovine Respiratory Disease*, en *CURRENT VETERINARY THERAPY 4 (FOOD ANIMAL PRACTICE)*, 4TH Ed. 446-455 (Howard J. L., Smith R. A., ed., 1999). Se ha establecido una correlación directa entre las lesiones pulmonares observadas tras la matanza y las reducidas ganancias de peso en ganado vacuno con infecciones subclínicas. Whittem T. E. *et al.*, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 209: 814-818 (1996).

Además de las pérdidas de producción asociadas a la mortalidad y morbilidad, se asocian costos significativos al tratamiento de la BRD debidos a los costos de diversos agentes terapéuticos y a la labor requerida para administrar estos agentes, junto con la labor extra para aislar y observar estos animales.

35 Se cree que la patogénesis de la BRD se debe a la interacción de tensiones ambientales y fisiológicas junto con agentes infecciosos. *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus somnus* se consideran parte de la flora normal del tracto respiratorio superior bovino. Cuando factores de tipo tensión ambiental y fisiológica reducen la resistencia natural e inhiben los mecanismos de defensa pulmonares, estos organismos proliferan y colonizan el tracto respiratorio inferior. Además, se sabe que diversos virus bovinos, tales como el virus de la rinotraqueítis bovina infecciosa (abreviadamente IBRV por la expresión inglesa *infectious bovine rhinotracheitis virus*), el virus de diarrea viral bovina (abreviadamente BVDV por la expresión inglesa *bovine viral diarrhoea virus*), el virus sincitial respiratorio bovino (VRSV por la expresión inglesa *bovine respiratory syncytial virus*) y el virus de parainfluenza 3 (PI-3) tienen efectos inmunosupresores en el pulmón.

45 Asimismo, la enfermedad respiratoria porcina (abreviadamente SRD por la expresión inglesa *swine respiratory disease*) también posee una etiología multifactorial. Las infecciones bacterianas causadas por *P. multocida*, *H. parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* y *Mycoplasma sp.* pueden producir enfermedad respiratoria en ganado porcino, dando como resultado significativas pérdidas económicas. Las tensiones tales como la aglomeración, la mezcla y el movimiento de cerdos y las infecciones virales transitorias pueden contribuir a la intensificación de la enfermedad.

50 Estos organismos pueden estimular un proceso inflamatorio excesivo en los pulmones, produciendo varias toxinas que estimulan la liberación de varias citoquinas, que regulan en forma ascendente el proceso inflamatorio. *M. haemolytica*, considerado el más virulento de estos organismos, también produce una leucotoxina que inhibe la fagocitosis por leucocitos, mejorando adicionalmente de esa manera su capacidad para colonizar el tracto respiratorio inferior. Este proceso a menudo produce una bronconeumonía bacteriana.

60 El daño pulmonar que da como resultado la muerte o morbilidad se debe a la excesiva respuesta inflamatoria a los agentes patógenos invasores. El daño a tejidos del hospedante se produce a medida que los neutrófilos, macrófagos alveolares pulmonares y células asesinas naturales destruyen células infectadas. Cuando las membranas celulares son dañadas, se libera ácido araquidónico. El ácido araquidónico es el sustrato para la formación de varias prostaglandinas y otros eicosanoides. La liberación de estas sustancias activas biológicas es decisiva para activar la respuesta inflamatoria que produce lesiones pulmonares. Mosier D. A., *Vet. Clin. North Am. Food Animal Prac.*, 13: 483-493 (1997).

En general, la terapia para BRD debería dirigirse al logro de las siguientes metas:

1. Control de la infección. En animales donde el proceso infeccioso es detenido en forma temprana, la necesidad de tratamiento repetido se reduce de manera significativa (véase Apley M. D. & Fajt V. R., *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Prac.*, 14: 291-313 (1998)). La selección del compuesto antimicrobiano apropiado debería basarse en la sensibilidad antimicrobiana del organismo afectado, los niveles del agente antimicrobiano en el tracto respiratorio, la facilidad de administración, el potencial para daño al tejido del sitio de inyección y un régimen de dosificación que minimice el dolor y la tensión asociados con el tratamiento.
2. Minimización del daño pulmonar. A medida que aumenta el nivel de inflamación y posterior daño pulmonar, aumenta la probabilidad de terapia repetida y disminuye el índice de ganancia de peso. Lekeux P., *Bovine Practitioner*, 29: 71-75 (1995); Scott, P. R., *J. Dairy Sci.*, 76 (2): 414-420 (1993).
3. Pirexia reducida. El control de la infección y la reducción de la inflamación reducirán la pirexia (fiebre), aumentando así el potencial para recuperación. La sensación de bienestar que acompaña a la reducción de pirexia también puede mejorar la ingestión de nutrientes, suprimiendo la inapetencia asociada a la enfermedad y la pirexia.

Durante años la terapia antimicrobiana ha sido el principal soporte de la terapia de la BRD. Existen muchos agentes antimicrobianos eficaces actualmente disponibles para el tratamiento de la BRD. NUFLOOR, una formulación inyectable del antibiótico de amplio espectro florfenicol, ha emergido como uno de los antibióticos principales sobre una base global. Está indicado para el tratamiento y control de la BRD asociada a *M. haemolytica*, *P. multocida* y *H. somnus*, así como también para la prevención de la enfermedad respiratoria en ganado vacuno con alto riesgo de desarrollo de la BRD asociada con estas bacterias. NUFLOOR también está indicado para el tratamiento de flemón interdigital bovino (podredumbre de pata, necrobacilosis interdigital aguda, pododermatitis infecciosa) asociado a *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*. NUFLOOR puede administrarse subcutáneamente, así como también intramuscularmente.

La patogénesis de BRD implica el desarrollo de un proceso inflamatorio significativo en los pulmones y el posterior desarrollo de lesiones pulmonares, que frecuentemente conducen a la consolidación pulmonar. El grado de este proceso inflamatorio puede determinar si la enfermedad produce mortalidad, un "pobre productor" crónico, o si el animal se recupera sin incidentes notables. Se han investigado diversos agentes anti-inflamatorios con respecto a su capacidad para reducir la pirexia, la consolidación pulmonar y la pérdida de peso asociadas con la BRD.

El uso de corticosteroides en general está contraindicado como terapia auxiliar para la BRD debido a su capacidad para causar grave inmunodepresión. Sin embargo el empleo de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (abreviadamente NSAID por la expresión inglesa *Non Steroid Antiinflatoy Drugs*), junto con antibióticos, ha demostrado ser de beneficioso en el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina. El agente anti-inflamatorio no esteroide flunixin meglumina ha demostrado ser eficaz en la reducción rápida de la pirexia asociada a la BRD. La flunixin meglumina también ha demostrado reducir la consolidación pulmonar y la necesidad de nuevo tratamiento con antibióticos.

La flunixin meglumina es el ingrediente activo de FINADYNE y BANAMINE (ambos disponibles de Schering-Plough Animal Health Corporation, Union, NJ). Ha resultado ser uno de los NSAID principales para la terapia de combinación con la BRD.

La flunixin meglumina se ha estudiado extensivamente con respecto a su utilización junto con antibióticos para el tratamiento de la BRD. Si bien es ampliamente utilizada para esta indicación, no se ha usado en combinación en la misma formulación con florfenicol, porque la ruta primaria de administración de la flunixin meglumina es intravenosa, y el florfenicol se administra intramuscularmente o subcutáneamente. Además, las formulaciones de florfenicol se han diseñado para proporcionar niveles sanguíneos prolongados del antibiótico, y no es de esperar que la flunixin meglumina tenga adecuada biodisponibilidad en dichas formulaciones. Adicionalmente, ha habido preocupaciones en cuanto a si el florfenicol y la flunixin meglumina serán compatibles en dichas formulaciones.

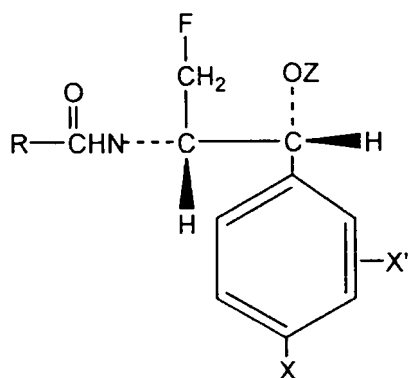
La flunixin meglumina se ha empleado junto con la oxitetraciclina, y los productos que contienen tanto flunixin meglumina como oxitetraciclina están comercialmente disponibles en Europa. Sin embargo, dichos productos de combinación requieren la administración una vez al día durante 3 a 5 días. Además, la resistencia al antibiótico oxitetraciclina se ha vuelto común con respecto a patógenos bacterianos, incluyendo los comúnmente asociados a la BRD.

Por lo tanto, existe una necesidad de contar con composiciones estables, para la administración conveniente, que puedan controlar y prevenir la infección y minimizar la inflamación asociada con la enfermedad respiratoria bovina y otras enfermedades infecciosas, mientras que minimizan el dolor y la tensión del animal, asociados al tratamiento y el daño potencial para el tejido del sitio de la inyección.

Sumario de la invención

La presente invención cumple con esta necesidad, proporcionando composiciones y métodos mejorados para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina y otras infecciones del ganado vacuno y porcino.

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de infecciones microbianas en un animal, que comprende flunixina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto de Fórmula I:



FÓRMULA I

en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo o etilo o uno de sus derivados halogenados, dihalógeno-deuteriometilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalógeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo;

cada X y X' es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo y fenilo sustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, u OR₁, en donde cada uno de R₁ y R₂ es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido carboxílico hidrocarbonado que tiene hasta 16 átomos de carbono, o un grupo acilo de un ácido carboxílico aminohidrocarbonado que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo.

En una realización preferida la composición para el tratamiento de una infección microbiana en un animal, comprende: (a) florfenicol; (b) flunixina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (c) desde aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente polar aprótico.

La presente invención también se refiere a un método de tratar una infección microbiana en un animal, que comprende la etapa de administrar subcutáneamente a una animal, que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende flunixina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto de Fórmula I.

En una realización preferida, la infección microbiana se selecciona de del grupo que consiste en enfermedad respiratoria bovina, podredumbre de pata, mastitis aguda, queratoconjuntivitis, metritis y enteritis. La presente invención también se refiere a un método de prevenir una infección microbiana en un animal susceptible de dicha infección, que comprende la etapa de administrar subcutáneamente a una animal susceptible de dicha infección una cantidad profiláctica de una composición que comprende flunixina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I.

En una realización preferida, la infección microbiana es la enfermedad respiratoria bovina.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (+/- error típico) de florfenicol frente al tiempo, después de una sola inyección subcutánea de NUFLOR (florfenicol) o de una composición de la presente invención que contiene tanto florfenicol como flunixina meglumina.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma de flunixina frente al tiempo, después de la administración parenteral de BANAMINE/FINADYNE flunixina meglumina, o de una composición de combinación de florfenicol-flunixina meglumina de la presente invención.

La Figura 3 es un gráfico que muestra el efecto de la flunixina de una composición de combinación de florfenicol-flunixina meglumina de la presente invención.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento con una composición de combinación de florfenicol-flunixina meglumina de la presente invención sobre la respuesta antipirética en ganado vacuno que padece la BRD.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento con una composición de combinación de florfenicol-flunixinina meglumina de la presente invención sobre la puntuación de la consolidación pulmonar.

La Figura 6 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento con una composición de combinación de florfenicol-flunixinina meglumina de la presente invención sobre el índice de éxito clínico.

Descripción detallada de la invención

Cuando se administra flunixinina subcutáneamente en una formulación de combinación con un antibiótico, su biodisponibilidad se reduce de manera significativa. Se esperaría que esto produjera menos eficacia clínica cuando se administra de esta manera, comparado con la administración simultánea por vía intravenosa.

Sin embargo, se ha hallado de manera sorprendente que, a pesar de la reducida biodisponibilidad de flunixinina meglumina administrada subcutáneamente, la misma dosis de flunixinina meglumina cuando es administrada en ciertas formulaciones que contienen un antibiótico derivado/análogo de tianfenicol o cloranfenicol fluorado, es tan clínicamente eficaz como la misma cantidad de flunixinina meglumina administrada intravenosamente junto con una inyección subcutánea separada del antibiótico.

Como se utilizan en la presente se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

“Acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alquenilo-C(O)-, alquinilo-C(O)-, cicloalquilo-C(O), cicloalquenilo-C(O)-, o cicloalquinilo-C(O)-, en los cuales los diversos grupos son como se describen anteriormente. La unión al resto parental es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático, que puede ser lineal o ramificado, que comprende de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. “Alquilo inferior” significa un grupo que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. La expresión “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

“Ariilo” significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente, aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes de sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente memoria.

“Alcoxi” significa un grupo alquilo-O- en el cual el grupo alquilo es como se describe anteriormente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y n-butoxi. La unión al resto parental es a través del oxígeno del grupo éter.

“Azido” se refiere a un grupo -N₃.

“Halo” y “halógeno” significan grupos flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y los más preferidos son flúor y cloro.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y más preferidos son flúor y cloro.

“Haloalquilo” y “halogenoalquilo” significan un grupo alquilo como se define anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo están reemplazados con un grupo halo, como se define anteriormente.

“Sustituyente del sistema de anillo” significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático, el cual, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes de sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes.

El término “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Como se emplea en la presente memoria, el término “composición” tiene la intención de abarcar un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

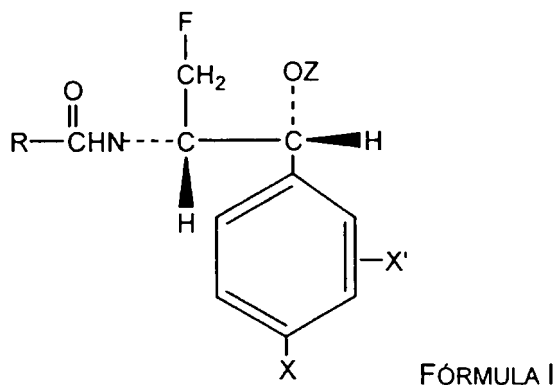
Una “cantidad eficaz” es la dosis requerida para aliviar un síntoma particular de una infección o enfermedad, o para proteger un animal contra infecciones o enfermedades.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “bovino” se refiere a animales del género *Bos*, tales como ganado vacuno. El término “bóvido” se refiere a animales de la familia de los bóvidos (*Bovidae*), que incluye rumiantes con pezuñas, de cuernos huecos, tales como ganado vacuno, ovino, cabras, búfalos, bueyes, etc. Como se utiliza en la presente memoria, el término “porcino” se refiere a animales de la familia de los *Suidae*, que incluye cerdos, jabalíes, cerdos africanos, etc.

La flunixinina meglumina actualmente se encuentra aprobada en todo el mundo para el uso en el tratamiento de la BRD. Ha llegado a ser la principal arma de la práctica veterinaria para el tratamiento de estados inflamatorios. Como el veterinario a menudo administra terapia de NSAID con un antibiótico, sería deseable el desarrollo de una combinación de producto inyectable de flunixinina-antibiótico. La flunixinina meglumina se encuentra comercialmente disponible en, por ejemplo, ISP (Wayne, NJ), o se puede fabricar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 3.337.570, 3.478.040 y 3.839.344.

Los análogos de los antibióticos cloranfenicol y tianfenicol que contienen flúor han demostrado poseer actividad antibiótica, tanto contra organismos sensibles como resistentes a cloranfenicol y tianfenicol. Véase Schafer, T. W. *et al.*, “Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties”, en *CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11TH ICC AND THE 19TH ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY* 1980, páginas 444-446. Ejemplos de dichos compuestos y métodos para su preparación se describen y se reivindican en la Patente de Estados Unidos No. 4.235.892. La profesión médica se ha preocupado cada vez más de la transferencia de la resistencia bacteriana a seres humanos cuando los antibióticos útiles en el tratamiento de seres humanos se administran a ganado. Debido a que el grupo de antibióticos del cloranfenicol no se utiliza con frecuencia en la actualidad para el tratamiento de seres humanos, sus derivados son particularmente apropiados para el uso veterinario. Son de particular interés los derivados 3-flúor, 3-desoxi.

La invención se refiere a nuevas composiciones para el tratamiento de enfermedades infecciosas, tales como enfermedad respiratoria bovina en ganado. Estas composiciones son formulaciones que comprenden flunixinina en combinación con ciertos derivados de cloranfenicol. El ensayo inicial de estas formulaciones demostró niveles en suero relativamente bajos de flunixinina en ganado vacuno después de la administración de una dosis individual. En ensayos clínicos posteriores, las formulaciones de la presente invención demostraron un inesperado alto grado de eficacia cuando se compararon con un grupo de control negativo, así como también con un grupo que recibió florfenicol y flunixinina en forma simultánea, pero en formulaciones separadas. Las composiciones de la presente invención comprenden flunixinina meglumina y por lo menos un antibiótico de Fórmula I:



en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo o etilo, o uno de sus derivados halogenados, dihalógeno-deuteriometilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalógeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo;

cada X y X' es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo y fenilo sustituido con halógeno, NO₂, R₁, OR₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, u OCOR₁, en donde cada uno de R₁ y R₂ es un miembro seleccionado en forma independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido carboxílico hidrocarbonado (preferiblemente un ácido aminodicarboxílico hidrocarbonado) que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido carboxílico aminohidrocarbonado que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo.

Entre los grupos halogenados contemplados para el resto R en la Fórmula I se incluyen los grupos mono-, di- y tri-flúor, mono-, di- y tri-cloro, mono- y di-bromo y yodo-metilo, así como también los grupos mono- y di -flúor, mono- y di-cloro, mono- y di-bromo y yodo-etilo, en donde los sustituyentes halógeno preferiblemente se encuentran en el carbono alfa respecto a la función carbonilo. Además se incluyen grupos dihalógeno-alquilo mixtos en los cuales
 5 ambos halógenos preferiblemente están unidos al carbono alfa respecto a los grupos carbonilo, por ejemplo, grupos tales como fluorocloro-, fluorobromo- y clorobromo-metilo y -etilo, así como también grupos trihalógeno-metilo tales como diclorofluorometilo y difluorocloro-metilo.

Además entre los compuestos de Fórmula I también se incluyen los derivados de éster, por ejemplo, 1-carboxilatos
 10 hidrocarbonados de Fórmula I en donde Z es un grupo acilo de un ácido carboxílico hidrocarbonado que tiene hasta 16 átomos de carbono, que puede ser saturado, insaturado, de cadena lineal o ramificada, alifático, cíclico, cíclico-alifático, aromático, aril-alifático, o alquil-aromático, y que pueden estar sustituido con hidroxilo, alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, carboxilo, NO₂, NHR₁, NR₁R₂, SR₁, SOR₁, o halógeno, en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente.

Otros derivados de ésteres antibacterianamente activos de Fórmula I son aquellos en donde Z es un grupo acilo
 15 de un aminoácido que contiene hasta 12 átomos de carbono, que pueden ser saturados, insaturados, de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos, que pueden contener grupos aromáticos y que pueden estar sustituidos con grupos hidroxilo.

Los derivados de ésteres preferidos incluyen aquellos derivados de carboxilatos hidrocarbonados dibásicos, por
 20 ejemplo, los ésteres de 1-succinato y 1-palmitato, que proporcionan sales catiónicas farmacéuticamente aceptables, solubles en agua, por ejemplo, las sales de sodio o potasio, así como también las sales con amina, por ejemplo, trimetilamina. Además se prefieren los derivados de ésteres de aminoácidos que proporcionan sales de adición de
 25 ácido farmacéuticamente aceptables, solubles en agua, con ácidos minerales u orgánicos, por ejemplo, las sales de adición de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o ácido succínico.

Como se emplea en la presente memoria, el término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye por tanto sales
 30 en donde el hidrógeno ácido de los ésteres de carboxilatos hidrocarbonados dibásicos de esta invención está reemplazado por un catión (por ejemplo, hemisuccinato D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-flúor-1-propilo y sodio), así como también las sales en donde el hidrógeno ácido forma una sal de adición de ácido con una amina (por ejemplo, sal con N-trimetilamina de hemisuccinato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-flúor-1-propilo). Además se incluyen las sales de adición de ácido formadas entre ácidos minerales u orgánicos y la amina en los ésteres de
 35 aminoácidos de los compuestos de Fórmula I (por ejemplo, hidrocloreto de glicinato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-flúor-1-propilo).

Entre las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los ésteres de carboxilatos hidrocarbonados dibási-
 40 cos incluidos en la Fórmula I se encuentran sales de metales alcalinos y alcalino-térreos (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, aluminio) y sales con una amina, tal como trialkilaminas, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-alquil(inferior)piperidinas (por ejemplo, N-etilpiperidina) y N-metil-glucamina.

Preferentemente R es un derivado halogenado de metilo o etilo, Z es un hidrógeno, X es fenilo, COR₁ o SO₂R₁, R₁
 45 es metilo y X' es hidrógeno. Más preferentemente, R es CHCl₂ o CHF₂.

Un compuesto antibiótico preferido es florfenicol (D-(treo)-1-p-metilsulfonil-fenil-2-dicloroacetamido-3-flúor-1-
 50 propanol). Otro antibiótico preferido es D-(treo)-1-p-metilsulfonil-fenil-2-difluoroacetamido-3-flúor-1-propanol. Los procesos para la preparación de estos compuestos antibióticos preferidos y compuestos intermedios útiles en dichos procesos se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.311.857, 4.582.918, 4.973.750, 4.876.352, 5.227.494, 4.743.700, 5.567.844, 5.105.009, 5.382.673, 5.352.832 y 5.663.361.

Los esfuerzos para formular un producto de combinación fueron dirigidos al mantenimiento del perfil farmaco-
 55 cinético deseable de florfenicol, permitiendo la administración individual a ganado vacuno con BRD. Se desarrolló una formulación que contenía 300 mg/ml de florfenicol y 16,5 mg/ml de flunixinina, y se administró a una dosis de 40 mg/kg de florfenicol y una dosis de 2,2 mg/kg de flunixinina meglumina. Los datos presentados demostraron que la biodisponibilidad de florfenicol permanece inalterada (véase la Figura 1). Además, el componente flunixinina actuó de una manera clínicamente equivalente a la de FINADYNE. En un estudio clínico en el cual esa formulación se comparó con la misma formulación con dos veces más de flunixinina y NUFLOR solo, el beneficio de la terapia con flunixinina fue claramente evidente. Pero no hubo evidencia de beneficio en incremento alguno de una dosis superior de flunixinina
 60 (véase la Figura 3).

Los estudios clínicos reconfirmaron los beneficios bien establecidos de la flunixinina en el tratamiento de la enfer-
 65 medad respiratoria bovina en términos de aumentar la mejora en la respuesta clínica, la respuesta antipirética y una consolidación pulmonar disminuida. La superioridad respecto al uso del antibiótico solo fue evidente, en particular, en las primeras 24 horas decisivas después del diagnóstico y tratamiento (véanse las Figuras 4, 5 y 6).

Además de la mayor conveniencia y facilidad de uso, se cree que una administración por vía subcutánea diaria
 individual de un producto de combinación de acuerdo con la presente invención promoverá el cuidado humano del

ES 2 295 583 T3

animal, reduciendo el número de inyecciones necesarias para tratar animales y proporcionando más rápido alivio de los síntomas de la enfermedad. Mediante la reducción del número de inyecciones, los costos de la mano de obra también pueden reducirse de manera significativa.

En las formulaciones de la presente invención, la concentración de flunixinina típicamente es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso, siendo el nivel preferido desde aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3,5%, y un nivel aún más preferido es por lo menos aproximadamente 1,65% en peso. La concentración de florfenicol o de otro antibiótico típicamente es de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% p/v, siendo el nivel preferido entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% p/v, siendo aún más preferido por lo menos aproximadamente 30% p/v.

La porción restante de las formulaciones de la presente invención es un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende por lo menos un disolvente. El vehículo farmacéuticamente aceptable representa de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de la formulación.

Florfenicol es generalmente soluble en disolventes polares apróticos, tales como un disolvente de pirrolidona o N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona o glicerol-formal. Los disolventes de pirrolidona preferidos son N-metil-2-pirrolidona y 2-pirrolidona. Por lo tanto, dicho disolvente polar aprótico (o una combinación de dichos disolventes) se prefiere para el uso en formulaciones de la presente invención que contienen florfenicol o antibióticos similares. Preferiblemente, dicho disolvente está presente en una proporción de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de la formulación. Más preferiblemente, dicho disolvente está presente a aproximadamente 10% a aproximadamente 35% de la formulación.

Otros disolventes farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención. Los disolventes adecuados incluyen agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, alcohol bencílico, dimetil-isosorbida, triacetina, éteres glicólicos, propilenglicol y polietilenglicol (PEG). Los disolventes particularmente preferidos incluyen PEG con un peso molecular medio entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400, triacetina, dimetil-isosorbida, etanol y agua, y sus combinaciones. Estos disolventes pueden representar de 0% a aproximadamente 75% de la formulación. Preferiblemente representan de aproximadamente 15% a aproximadamente 60%. Más preferiblemente, representan de aproximadamente 40% a aproximadamente 55% de la formulación.

La adición de uno o más de dichos disolventes adicionales puede ser deseada para reducir la viscosidad de la formulación con el objetivo de proporcionar un producto que sea de fácil carga en la jeringa. Ejemplos de disolventes particularmente útiles para ajustar la viscosidad de las formulaciones de la presente invención incluyen agua, etanol, isopropanol, propilenglicol, dimetil-isosorbida y triacetina y sus combinaciones.

Pueden añadirse otros ingredientes inertes a la presente composición, cuando se desee. Dichos ingredientes incluyen conservantes, agentes quelantes, antioxidantes y estabilizantes. Ejemplos de conservantes incluyen *p*-hidroxi-benzoato de metilo (metilparaben) y *p*-hidroxibenzoato de propilo (propilparaben). Agentes quelantes ilustrativos incluyen edetato sódico. Antioxidantes ilustrativos incluyen hidroxianisol butilado y monotioglicerol sódico.

Con el objetivo de evitar la degradación de cualquiera de los ingredientes activos en las formulaciones de la presente invención, se ha hallado conveniente la adición de por lo menos un estabilizante. Un estabilizante preferido es ácido cítrico.

Para preparar la composición de la presente invención, el o los vehículos o una porción del o de los vehículos se añaden al recipiente de combinación, seguido de los excipientes restantes y los principios activos. La combinación se mezcla hasta que todos los sólidos quedan disueltos. Si fuera necesario puede añadirse disolvente adicional para llevar la composición hasta un volumen final. Se pueden incluir también en el recipiente aditivos como los que se mencionan anteriormente, y mezclarse en la formulación (el orden de adición no es decisivo).

Las composiciones de acuerdo con la presente invención en general se administrarán a ganado vacuno a una dosis desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del agente antibacteriano por kilogramo de peso corporal por día, y desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg de flunixinina meglumina por kilogramo de peso corporal por día. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se administrarán a bovinos a una dosis desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg del agente antibacteriano por kilogramo de peso corporal. Más preferiblemente, la dosis será aproximadamente 40 mg/kg del agente antibacteriano. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se administrarán a una dosis desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de flunixinina meglumina por kilogramo de peso corporal.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención en general se administrarán a ganado porcino a una dosis desde 15 mg a aproximadamente 100 mg del agente antibacteriano por kilogramo de peso corporal por día, y desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg de flunixinina meglumina por kilogramo de peso corporal por día. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se administrarán a ganado porcino a una dosis desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg del agente antibacteriano por kilogramo de peso corporal, y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg de flunixinina meglumina por kilogramo de peso corporal.

Las composiciones se pueden administrar una vez por día, o se pueden dividir en múltiples dosis. A menudo será suficiente sólo una dosis para tratar la infección. En algunas circunstancias se requerirá una dosis seguida de una segunda dosis 48 horas más tarde para tratar al animal. La dosis precisa dependerá de la etapa y de la gravedad de la infección, de la susceptibilidad del organismo infeccioso a la composición, y de las características individuales de la especie animal que se trata, como será apreciado por un experto en la técnica.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para ganado vacuno y otros bóvidos, ganado porcino y otros mamíferos de mayor tamaño. Además del tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina, las composiciones de esta invención también son adecuadas para el tratamiento de enfermedades infecciosas asociadas con inflamación, tales como enfermedad respiratoria porcina, pododermatitis, mastitis aguda, queratoconjuntivitis aguda infecciosa (queratoconjuntivitis infecciosa), neumonía aguda, metritis y enteritis. El régimen de dosificación para el tratamiento de dichas enfermedades será como se describe anteriormente.

La mastitis es una enfermedad compleja que se produce en hembras en período de lactancia, y es de importancia económica particular en vacas y cabras lecheras. Diversos agentes patógenos pueden estar involucrados, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *Streptococcus*. La forma aguda de mastitis tiene un comienzo repentino, la ubre está agrandada, caliente al tacto y suave; habitualmente el animal afectado tendrá fiebre. Si no se trata rápidamente, la ubre puede ser dañada permanentemente y la producción de leche puede disminuir o perderse.

Actualmente, la mastitis aguda se trata con antibióticos, antiinflamatorios y oxitocina. El uso de las formulaciones de la presente invención representaría una mejora sobre los métodos actualmente conocidos de tratamiento de mastitis, porque combinaría una de las más eficaces combinaciones de tratamiento estándares en una sola formulación administrada en forma conveniente.

La queratoconjuntivitis infecciosa aguda es una enfermedad infecciosa aguda del ganado vacuno, ovejas y otros animales, caracterizada por la inflamación de los tejidos del ojo, acompañada por descarga nasal, lacrimación y secreción lacrimal abundante. Los animales afectados pueden exhibir extremo malestar, dando como resultado una caída en la producción de leche; en casos extremos, se produce ceguera permanente. La enfermedad, que es causada por *Moraxella bovis* en ganado vacuno, se encuentra ampliamente diseminada, especialmente entre ganado vacuno de pradera y de establo y es de gran importancia económica para la industria del ganado vacuno.

Actualmente, la queratoconjuntivitis aguda infecciosa se trata por administración de diversos antibióticos. El uso de las formulaciones de la presente invención representaría una mejora sobre los métodos actualmente conocidos de tratamiento de la queratoconjuntivitis aguda infecciosa, porque proporcionaría una buena terapia de antibióticos junto con un NSAID para reducir la inflamación ocular.

La pododermatitis (flemón interdigital) es una infección aguda del espacio interdigital que se produce en todo el mundo, tanto en ganado vacuno para carne como lechero. La principal causa de la pododermatitis es *Fusobacterium necrophorum*, si bien pueden estar implicados otros organismos, incluyendo *Bacteroides melaninogenicus*. Los principales síntomas incluyen dolor, cojera acusada, fiebre, anorexia y producción de leche reducida.

Actualmente, la pododermatitis se trata por terapia antibiótica; la terapia recomendada puede implicar el tratamiento durante hasta cinco días. El uso de las formulaciones de la presente invención para el tratamiento de pododermatitis representaría una mejora sobre los tratamientos actualmente conocidos, porque proporcionaría la eficacia probada de florfenicol (con menos administraciones), junto con un NSAID para reducir la inflamación causada por la pododermatitis, y haría que el animal se sintiera mejor.

Las composiciones de la presente invención son además útiles para la prevención de estas enfermedades en animales con alto riesgo de desarrollar dichas enfermedades. Por ejemplo, las composiciones que se reivindican en la presente solicitud se pueden administrar a ganado vacuno con alto riesgo de desarrollar enfermedad respiratoria bovina, a las mismas dosificaciones recomendadas para el tratamiento de enfermedad respiratoria bovina.

La presente invención se describe en forma más particular en los siguientes ejemplos.

Ejemplos**Ejemplo 1**5 *Formulaciones de combinación de florfenicol/flunixinina*

Ingrediente	Porcentaje (p/v)	Porcentaje (p/v)
	Formulación 1A	Formulación 1B
	Florfenicol 300 mg/ml	Florfenicol 300 mg/ml
	Flunixinina 16,5 mg/ml	Flunixinina 33 mg/ml
Florfenicol	30,0	30,0
Flunixinina meglumina	2,737	5,474
N-metil-2-pirrolidona	25,0	25,0
Propilenglicol	15,0	15,0
Polietilenglicol 300	QSAD	QSAD
Densidad	1,161 g/ml	1,167 g/ml

La N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol y aproximadamente 90% del PEG 300 requeridos se cargaron en el recipiente de combinación y se mezclaron bien. Se añadieron el florfenicol y la flunixinina meglumina con mezclamiento, hasta que todos los sólidos quedaron disueltos. Se ajustó el volumen con el PEG 300 restante.

Ejemplo 235 *Farmacocinética del florfenicol en el producto de combinación*

La Formulación 1A del Ejemplo 1 (SCH 529752) se evaluó en un estudio de farmacocinética piloto que implicó 12 cabezas de ganado, de las cuales 6 recibieron florfenicol (NUFLOR) subcutáneamente y 6 recibieron Formulación 1A subcutáneamente. Se usó una dosis de 40 mg/kg de florfenicol y una dosis de 2,2 mg/kg de flunixinina. Los resultados se muestran en la Figura 1. Este estudio preliminar proporcionó buena evidencia de que la farmacocinética de florfenicol, en la formulación de la presente invención, es muy similar a la proporcionada por el producto ya comercializado NUFLOR.

Ejemplo 345 *Farmacocinética de flunixinina en el producto de combinación*

En un segundo estudio, se examinó el perfil farmacocinético del segundo componente activo en la Formulación 1A, flunixinina. El perfil farmacocinético de flunixinina se evaluó después de la administración a cabezas de ganado, como el producto aprobado de flunixinina meglumina como único ingrediente activo, FINADYNE, y como el producto de combinación, Formulación 1A. Este estudio se realizó en cuatro fases, usando seis cabezas de ganado (3 machos, 3 hembras). Todos los animales recibieron FINADYNE intravenosamente (IV) en la primera fase. Esto fue seguido, después de un período de descanso, de la administración de FINADYNE intramuscularmente (IM) a 3 vacas y FINADYNE subcutáneamente (SQ) a 3 cabezas de ganado. En la siguiente fase los animales se cruzaron y recibieron FINADYNE IM o SQ. En la fase final, las seis cabezas de ganado recibieron el producto de combinación de flunixinina/florfenicol (Formulación 1A). Todos los animales recibieron flunixinina a una dosis de 2,2 mg/kg, independientemente de la formulación o de la vía de administración.

Se recogieron muestras de sangre para la determinación de la concentración de flunixinina, a 0, 0,17, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. Los resultados se resumen en la Tabla 1 a continuación y en la Figura 2.

ES 2 295 583 T3

TABLA 1

Ruta	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hora)	AUC (0-inf) (h·µg/ml)	F(%)
Flunixin IV	--	--	13,6	
Flunixin IM	3235	0,51	10,5	78
Flunixin SQ	2858	0,54	10,9	81
Formulación 1A SQ	1480	1,21	6,47	48

En la fase final del estudio, se administró a las 6 vacas la Formulación 1A a una dosis de 10 ml por 75 kg SQ (equivalente a 40 mg/kg de florfenicol y 2,2 mg/kg de flunixin). La cinética de flunixin cuando se administró como Formulación 1A es diferente de la cinética de flunixin cuando se administró como FINADYNE. Como tal, la respuesta a la dosis clínica de la Formulación 1A se evaluó en un estudio subsiguiente (descrito a continuación).

Ejemplo 4

Respuesta clínica de cabezas de ganado a flunixin en el producto de combinación

Como el estudio del Ejemplo 3 demostró que la biodisponibilidad de flunixin de la formulación de combinación (Formulación 1A) era inferior a la del producto de entidad sola aprobado, FINADYNE, se llevó a cabo un estudio clínico para comparar la respuesta clínica de cabezas de ganado a flunixin cuando se administró a dos concentraciones diferentes de flunixin dentro de formulaciones de combinación (Formulación 1A y Formulación 1B).

Se asignaron al azar noventa y seis (96) cabezas de ganado vacuno que demostraban síntomas clásicos de enfermedad respiratoria bovina, a tratamiento con uno de los siguientes tres tratamientos, a una dosis de 20 ml/150 kg de peso corporal (PC):

TABLA 2

Tratamiento	Dosificación	Vía de administración	Animales/ Tratamiento
Formulación 1A	40 mg/kg de florfenicol & 2,2 mg/kg de flunixin, SID x 1	SQ	32
Formulación 1B*	40 mg/kg de florfenicol & 4,4 mg/kg de flunixin, SID x 1	SQ	32
NUFLOR	40 mg/kg de florfenicol, SID x 1	SQ	32
* El doble de la concentración de flunixin en la Formulación 1A anterior			

Los tres tratamientos se administraron subcutáneamente una vez a 40 mg/kg de PC de florfenicol (20 ml/150 kg de PC). La Formulación 1A co-administró flunixin a una dosis de 2,2 mg/kg de PC. La Formulación 1B co-administró flunixin a una dosis de 4,4 mg/kg de PC. Se evaluó la temperatura rectal a diversos tiempos durante todo el estudio. Los resultados se muestran en la Figura 3. La respuesta antipirética fue similar en ambos grupos de tratamiento que recibieron formulaciones de combinación, y superior a NUFLOR en todos los tiempos. Se concluyó que no hubo beneficio de incremento al aumentar la concentración de flunixin con la formulación de combinación.

Ejemplo 5

Estudio de confirmación de dosis para flunixin

Se usó la dosis óptima de flunixin determinada en el estudio del Ejemplo 4, en un estudio de confirmación de dosis. Para este estudio, se seleccionaron ciento setenta y cinco (175) terneros de ganado para carne que exhibían signos clínicos de BRD aguda. La inclusión en el grupo de ensayo se limitó a ganado vacuno que demostró los siguientes signos clínicos:

- Puntuación del índice de enfermedad clínica de 2 (moderadamente enfermos) ó 3 (gravemente enfermos)

- Al menos dos características respiratorias clasificadas como anormales (polipnea, disnea, tos, descarga nasal mucopurulenta)
- Pirexia $\geq 104,5^{\circ}\text{F}$ (40°C)

Después de la inclusión en el ensayo las vacas fueron asignadas aleatoriamente a uno de 3 grupos de tratamiento:

TABLA 3

Tratamiento	Dosificación	Vía de Administración	Animales/ Tratamiento
Formulación 1A	40 mg/kg de florfenicol & 2,2 mg/kg de flunixina, SID x 1	SQ	26
NUFLOR + FINADYNE	40 mg/kg de florfenicol & 2,2 mg/kg de flunixina, SID x 1	SQ (NUFLOR) e IV (FINADYNE)	30
NUFLOR	40 mg/kg de florfenicol, SID x 1	SQ	30

El objetivo de este estudio fue comparar la respuesta al tratamiento de una formulación de combinación de la presente invención con relación a un control positivo aprobado (FINADYNE y NUFLOR, cada uno administrado por su vía de administración aprobada) y a un control negativo (NUFLOR solo). Se evaluó la eficacia por medio de la puntuación de los síntomas clínicos, la temperatura rectal y la consolidación pulmonar total.

Después de la inclusión en los grupos y del tratamiento el día 0, se tomó la temperatura rectal de los terneros a aproximadamente 2, 6 y 10 horas después del tratamiento. Los terneros se clasificaron luego clínicamente una vez al día, los días 1, 2, 3 y 4; las temperaturas rectales se tomaron una vez al día después de la observación matutina del animal.

El éxito del tratamiento se evaluó el día 4 del estudio. Un animal se clasificó como un éxito del tratamiento si el animal tenía una temperatura rectal de $\leq 103,5^{\circ}\text{F}$ (40°C), una puntuación del índice de enfermedad clínica de ≤ 1 (levemente enfermo) y un carácter respiratorio normal (menos de dos puntuaciones anormales para polipnea, disnea, tos y descarga nasal mucopurulenta).

Finalmente, el día 4 los terneros fueron sacrificados sin sufrimiento, para necropsia y evaluación de lesiones de neumonía/consolidación pulmonar. El porcentaje de consolidación pulmonar se calculó sobre la base de las clasificaciones visuales y de palpación de 0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100% asignadas a cada uno de los ocho lóbulos pulmonares. Luego se calculó la consolidación pulmonar total usando una fórmula típica (véase Shaw *et al.*, *DISEASES OF SWINE*, 8TH Ed. 914 (ISU Press, 1999).

Los resultados de este estudio se resumen en las Figuras 4, 5 y 6.

La adición de flunixina al tratamiento produjo una disminución más rápida de la temperatura rectal ($p < 0,001$ a 2, 6 y 10 horas post-tratamiento) con relación a la administración de florfenicol solo. La respuesta fue la misma cuando la flunixina se administró en una jeringa separada por vía IV, o administrada de forma conjunta dentro de una inyección subcutánea de la Formulación 1A (véase la Figura 4).

La adición de flunixina al tratamiento produjo una consolidación pulmonar numéricamente menor ($p = 0,08$ [Formulación 1A frente a NUFLOR], $p = 0,1$ [NUFLOR + FINADYNE frente a NUFLOR]). La respuesta es la misma cuando la flunixina se administra por una jeringa separada y por vía IV (FINADYNE) o administrada de forma conjunta dentro de una inyección subcutánea de la Formulación 1A (véase la Figura 5).

Como se muestra en la Figura 6, la adición de flunixina mejoró numéricamente el índice de éxito ($p = 0,1$ [Formulación 1A frente a NUFLOR], $p = 0,3$ [NUFLOR + FINADYNE frente a NUFLOR]).

ES 2 295 583 T3

Ejemplo 6

Formulaciones de combinación de florfenicol/flunixinina

Ingrediente	Porcentaje (p/v)			
Florfenicol	30,0	30,0	50,0	20,0
Flunixinina meglumina	2,74	2,7	4,6	1,8
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	25,0	-	-	-
Ácido cítrico	1,0	-	-	-
Propilenglicol	15,0	-	-	-
Dimetilacetamida	-	11,9	30,0	-
Glicerol formal	-	QS	QS	QS
Polietilenglicol (PEG) 300	QS	-	-	-

La NMP o dimetilacetamida, ácido cítrico, propilenglicol y aproximadamente 90% del PEG 300 o glicerol formal requeridos para cada formulación se cargaron en el recipiente de combinación y se mezclaron bien. El florfenicol y flunixinina meglumina se añadieron con mezclado hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se ajustó el volumen con el resto de PEG 300 o glicerol formal.

Ejemplo 7

Formulaciones de combinación de florfenicol/flunixinina

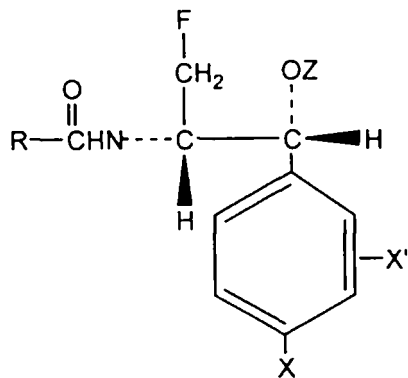
Ingrediente	Cantidad
Florfenicol	200 mg/ml
Flunixinina meglumina	16,5 mg/ml
<i>p</i> -Hidroxibenzoato de metilo	1 mg/ml
<i>p</i> -Hidroxibenzoato de propilo	0,1 mg/ml
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	250 mg/ml
Agua	0,15 mg/ml
Polietilenglicol 200	QS

La NMP y una porción del polietilenglicol 200 se cargan en el recipiente de combinación. Se añaden al recipiente florfenicol, *p*-hidroxibenzoato de metilo y de *p*-hidroxibenzoato propilo, y se mezclan hasta disolución. Se agrega agua, seguido de la flunixinina meglumina, y se mezcla hasta que se disuelven los sólidos. Se añade la cantidad suficiente (QS) a volumen final con polietilenglicol 200 si fuera necesario.

Si bien se han descrito en la presente memoria ciertas realizaciones actualmente preferidas de la invención, será evidente para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones de las realizaciones descritas, sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. En consecuencia, se tiene la intención de que la invención esté solamente limitada al alcance requerido por las reivindicaciones adjuntas y las normas aplicables de la ley de patentes.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición, que comprende flunixina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto de Fórmula I:



en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo o etilo o uno de sus derivados halogenados, dihalógeno-deuteriométilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalógeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo;

cada X y X' es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SO₂R₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo y fenilo sustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, u OR₁, en donde cada uno de R₁ y R₂ es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido carboxílico hidrocarbonado que tiene hasta 16 átomos de carbono, o un grupo acilo de un ácido aminocarboxílico hidrocarbonado que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad respiratoria bovina, enfermedad respiratoria porcina, pododermatitis infecciosa, mastitis aguda, queratodermatitis infecciosa y enteritis en un animal.

2. El uso de la reivindicación 1, en donde R es un derivado halogenado de metilo o etilo.

3. El uso de la reivindicación 2, en donde R es CHCl₂ o CHF₂.

4. El uso de la reivindicación 3, en donde Z es hidrógeno, X es SO₂R₁ o fenilo, y X' es hidrógeno.

5. El uso de la reivindicación 4, en donde R₁ es metilo.

6. El uso de la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un disolvente polar aprótico, en donde el disolvente polar aprótico se selecciona del grupo que consiste en un disolvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona y glicerol-formal y sus combinaciones.

7. El uso de la reivindicación 6, en donde el disolvente polar aprótico es un disolvente de pirrolidona, y el disolvente de pirrolidona es N-metil-2-pirrolidona ó 2-pirrolidona.

8. El uso de la reivindicación 6 ó 7, en donde el disolvente polar aprótico está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%.

9. El uso de la reivindicación 6, en donde la composición comprende:

- a) desde aproximadamente 10% a aproximadamente 50% p/v de florfenicol;
- b) desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/v de flunixina meglumina; y
- c) desde aproximadamente 25% a aproximadamente 60% del disolvente aprótico.

10. El uso de la reivindicación 6, en donde la composición comprende además un segundo disolvente, en donde el segundo disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, polietilenglicol que tiene un peso molecular medio entre 200 y 400, dimetil-isosorbida, etanol, isopropanol, glicerina, 1,2-propanodiol, éteres glicólicos, alcohol bencílico y sus combinaciones.

11. El uso de la reivindicación 6, en donde la composición comprende además un estabilizante, en donde el estabilizante es ácido cítrico.

12. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento es una composición subcutánea para el tratamiento de infecciones microbianas en un animal, comprendiendo:

a) aproximadamente 300 mg de florfenicol;

b) aproximadamente 16,5 mg/ml de flunixina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

c) aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente aprótico polar,

en donde dicha composición subcutánea exhibe con respecto a flunixina una C_{max} de aproximadamente 1.500 ng/ml, un T_{max} de aproximadamente 1 hora y un área bajo la curva de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, cuando se administra subcutáneamente a bóvidos a una dosis de flunixina de aproximadamente 2,2 mg/kg.

13. El uso de la reivindicación 12, en donde el disolvente polar aprótico se selecciona del grupo que consiste en un disolvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona y glicerol-formal y sus combinaciones.

14. El uso de la reivindicación 13, en donde el disolvente polar aprótico es un disolvente de pirrolidona y el disolvente de pirrolidona es N-metil-2-pirrolidona ó 2-pirrolidona.

15. El uso de la reivindicación 12, en donde el disolvente polar aprótico está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%.

16. El uso de la reivindicación 12, en donde la composición comprende:

a) de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en p/v de florfenicol;

b) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en p/v de flunixina-meglumina; y

c) de aproximadamente 25% a aproximadamente 60% del disolvente aprótico.

17. El uso de la reivindicación 12, en donde dicha composición comprende un segundo disolvente que se selecciona del grupo que consiste en agua, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, polietilenglicol que tiene un peso molecular medio entre 200 y 400, dimetil-isosorbida, etanol, isopropanol, glicerina, 1,2-propanodiol, éteres glicólicos, alcohol bencílico y sus combinaciones.

18. El uso de la reivindicación 12, en donde la composición comprende además un estabilizante, en donde el estabilizante es ácido cítrico.

19. El uso de la reivindicación 1 u 11, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la temperatura rectal del animal.

20. El uso de la reivindicación 19, en donde la reducción de la temperatura rectal es al menos 5,4°C (3°F) durante las 24 primeras horas del tratamiento.

21. El uso de la reivindicación 20, en donde la reducción de la temperatura rectal es al menos 5,4°C (3°F) durante las primeras 6 horas del tratamiento.

22. El uso de la reivindicación 1 u 11, en donde el tratamiento da como resultado una reducción de la puntuación de la consolidación de pulmonar para el animal y en donde la reducción de la puntuación de la consolidación pulmonar está a nivel de aproximadamente 14.

FIGURA 1

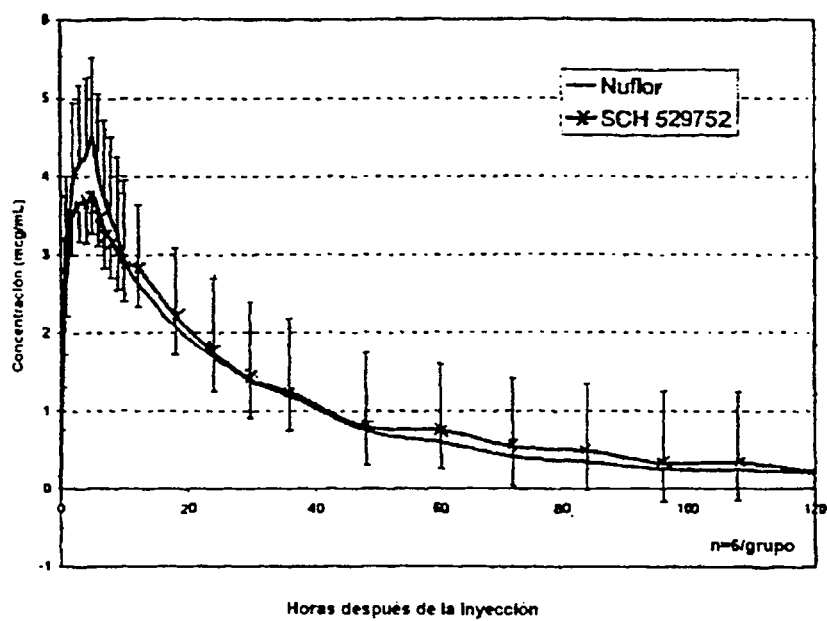


FIGURA 2

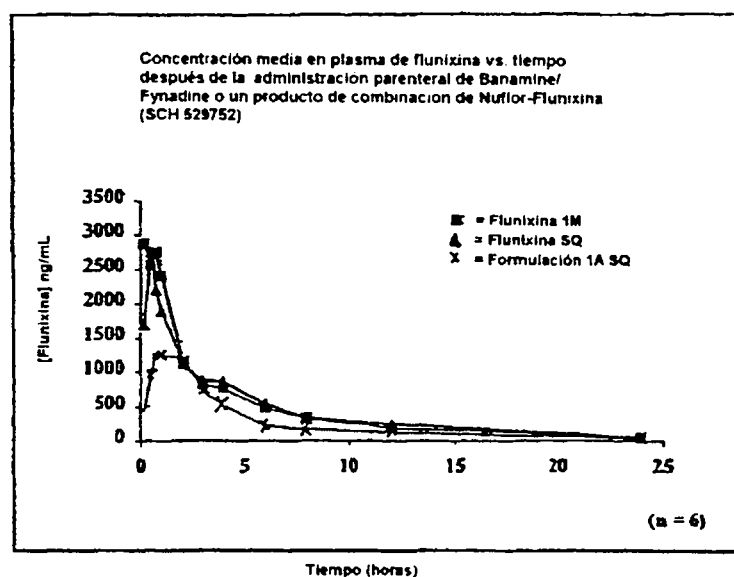


FIGURA 3

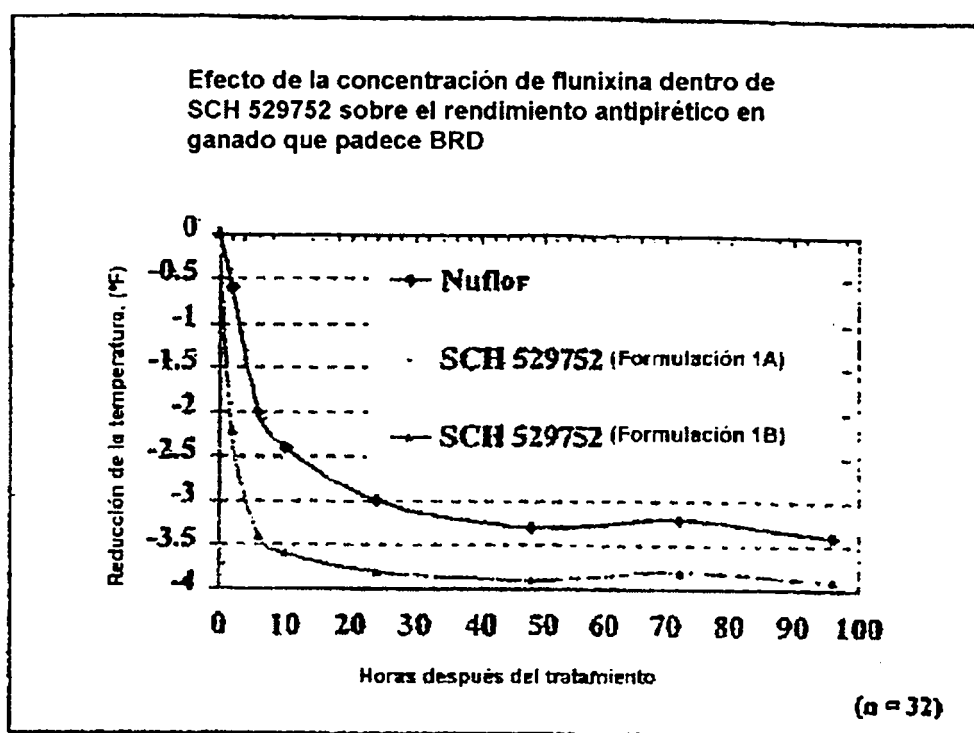


FIGURA 4

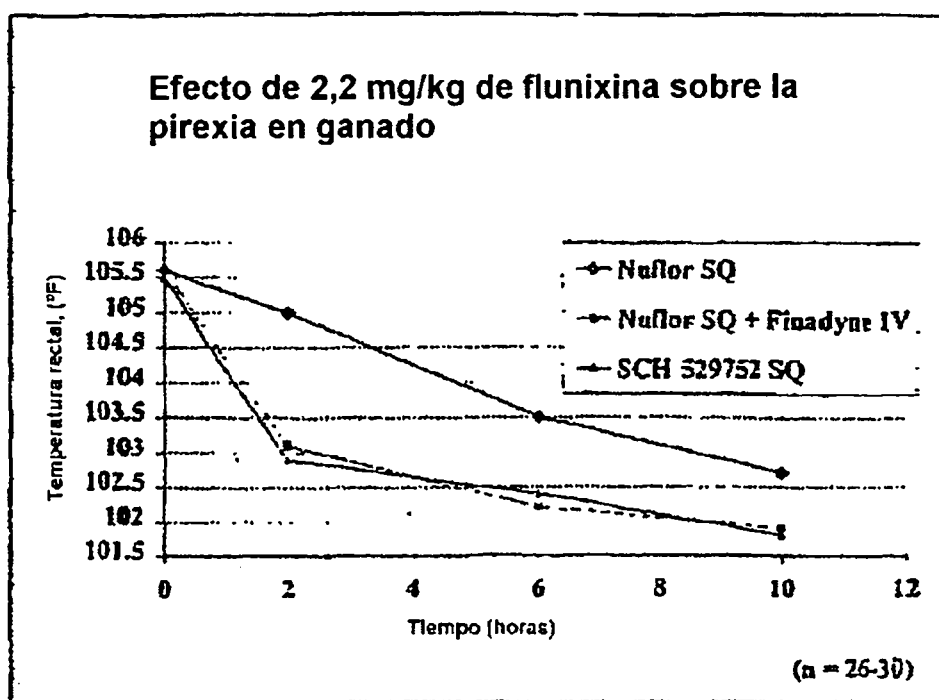


FIGURA 5

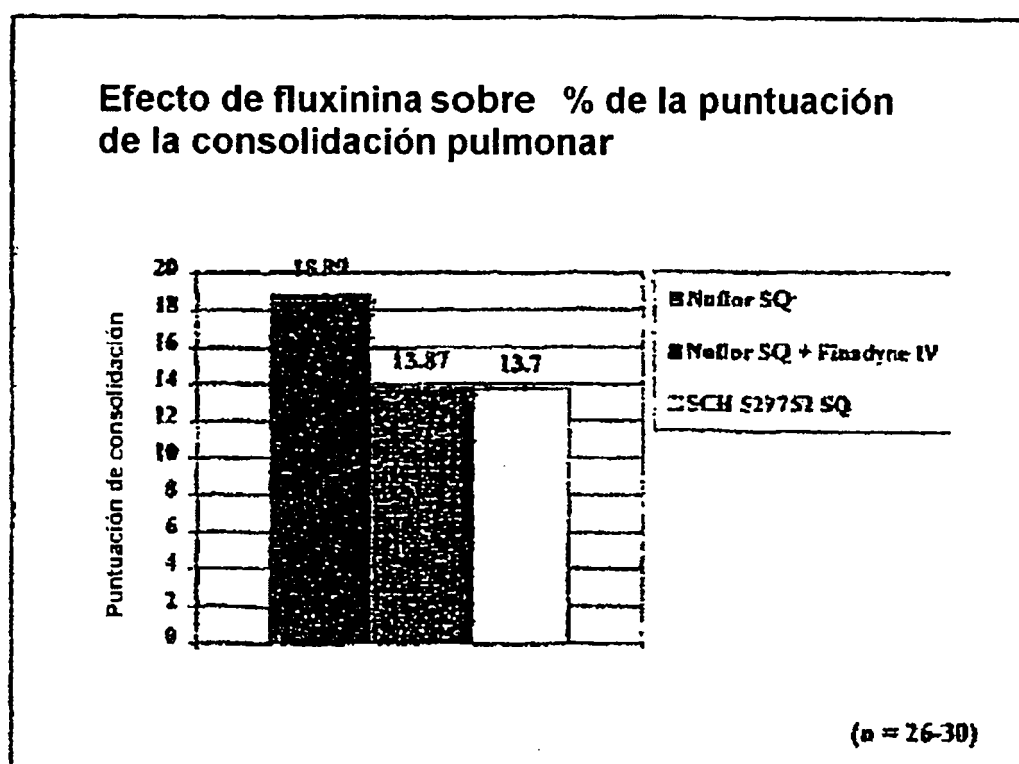


FIGURA 6

