



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708613-0 A2**

(22) Data de Depósito: 23/02/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00 2006.01
A61K 47/18 2006.01

(54) Título: **MEDICAMENTO CONTENTDO
FLUROQUINOLONA**

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2006 DE 10 2006 010 643.1

(73) Titular(es): Bayer Animal Health GmbH

(72) Inventor(es): Hans-Jürgen Hamann, Iris Heep, Kristine Fraatz,
Markus Edingloh

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007001569 de 23/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/025380 de 06/03/2008

(57) **Resumo:** MEDICAMENTO CONTENTDO
FLUROQUINOLONA. A presente invenção refere-se ao uso de
compostos de amônio quaternário para impedir precipitações de
fluoroquinolonas de suas soluções, bem como medicamentos
toleráveis, estáveis, especialmente adequados para a aplicação
parenteral, que em forma dissolvida contém uma fluoroquinolona e um
composto de amônio quaternário.



PI0708613-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MEDICAMENTO
CONTENDO FLUOROQUINOLONA**".

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de amônio quaternários para impedir precipitações de fluoroquinolonas de suas solu-
5 ções, bem como medicamentos toleráveis, estáveis, especialmente adequados para a aplicação parenteral, que em forma dissolvida contêm uma fluoroquinolona e um composto de amônio quaternário.

Há uma extensa pesquisa científica no campo da solubilização de fluoroquinolonas de ação antibiótica. Dessa maneira, na DE-OS-3 831 514
10 são descritas soluções com quinolonas através da aplicação de íons de metais, especialmente através de íons de cálcio. Uma melhor solubilidade de quinolonas é descrita também na JP 02-264724, bem como por M. Nakano, M. Yamamoto, T. Arita em Chem. Pharm. Bull, Interactions of Aluminium, Magnesium and Calcium ions with Nalidixic acid, 26 (5) 1505-1510 (1978)
15 através do uso de íons de metais, especialmente de íons de magnésio. Na EP-A 507 851 são descritos complexos de quinolonas com íons de metais bem como ácido; nesses complexos a solubilidade das quinolonas deve ser melhor. A melhor solubilidade de uma fluoroquinolona através da adição de íons de metais, bem como co-solventes está fundamentada na US 5811130.
20 A tolerância desses complexos é apresentada em vitelas. Complexos de quinolonas com íons de metais e especialmente com íons de magnésio também são descritos no WO 99/29322, pelo que deve ser obtida uma melhor solubilidade das quinolonas. Os complexos aqui descritos são descritos como sendo bem-toleráveis e estáveis ao armazenamento, sendo que a tolerância foi pesquisada em vitelas e ratos.
25

Soluções para fins farmacêuticos devem ser livres de precipitações. Nas soluções, que são determinadas para a aplicação parenteral, isso é particularmente importante e também precipitações em pequena escala, designadas como formação de partículas, não são aceitáveis. Isso vale para
30 toda a durabilidade de um produto farmacêuticamente utilizado. Por isso, há muitas publicações em relação ao tema do impedimento de formação de partículas, respectivamente, precipitação de medicamentos das soluções.

Por exemplo, o WO 98/18492 descreve o impedimento de formações de partículas em soluções com cefalosporinas através do uso de fosfolípidios.

5 A EP-A 287 026 descreve um processo de purificação detalhado especialmente para a síntese de fluoroquinolonas, para que não ocorra formação de partículas na produção de soluções (injetáveis).

Do mesmo modo, o WO 01/10408 descreve que para a produção de soluções injetáveis de uma fluoroquinolona, devem ser usadas substâncias de aplicação com uma fração particularmente pequena de impurezas devido aos íons de metais, para assegurar que as soluções continuem livres de partículas.

A liofilização de soluções representa, por exemplo, uma alternativa também freqüentemente selecionada para o problema da formação de partículas.

De modo geral, sabe-se que substâncias tensoativas não são bem-toleráveis na administração parenteral. Isso é atribuído, entre outros, à afinidade das substâncias tensoativas em relação aos componentes das paredes celulares. Por isso, as substâncias tensoativas com uma afinidade particularmente pronunciada em relação às paredes celulares são usadas, entre outras, também como desinfetantes ou como conservantes. Isso vale também para conservantes do grupo dos compostos de amônio quaternário, tal como, por exemplo, cloreto de benzalcônio.

Do mesmo modo, sabe-se de modo geral que o grupo dos compostos de amônio quaternário são irritantes da pele e da mucosa. Dessa maneira, K.H. Wallhäuser (em Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung, Thieme Verlag, 1995, 5ª edição, página 586-598) descreve o efeito rubefaciente do cloreto de benzalcônio na pele de coelho sadio; também é descrita a formação de dermatites em camundongos (J. Amer. Ver. Med. Ass., 1972, 161 (6), 652-655. Dermatitis and death in mice accidentally exposed to quaternary ammonium disinfectants). Em J. Gen. Microbiol., 1967, 48 (3), 391-400 ("Effects of organic cations on the gram-negative cell wall and their bactericidal activity with EDTA and surface active agents") é apresentado o mecanismo do efeito de compostos de amônio quaternário,

sendo explicitamente descrita a interação com as membranas celulares e o aumento daí resultante da permeabilidade para outras substâncias.

Na verdade, a melhora da solubilidade de fluoroquinolonas através da adição de íons de metais, tais como, por exemplo, de íons de magnésio ou
5 íons de cálcio, em princípio, é descrita na literatura. Contudo, em alguns casos, as soluções de fluoroquinolona, ao serem armazenadas, apresentam as precipitações conhecidas na forma de formações de partículas. Isso ocorre também com o uso de substâncias geralmente comuns para impedir precipitações ou cristalizações. Dessa maneira, por exemplo, a formação de partí-
10 culas em soluções de pradofloxacin não é impedida através da aplicação de co-solventes descritos na US 5 811 130 ou também através de formulações contendo ácido, tais como descritas na EP-A 507 851.

Além disso, formulações de fluoroquinolonas não são bem-toleráveis do mesmo modo nas diversas espécies animais, de maneira que não se
15 pode partir de uma tolerância, que foi determinada em vitelas, para uma tolerância, por exemplo, em porcos ou cães ou mesmo gatos. Isso vale também para o caso inverso; soluções injetáveis, que são toleráveis por cães, não são obrigatoriamente toleráveis por gatos ou vitelas.

Diferentemente do campo dos animais domésticos (por exemplo,
20 bovinos), além dos resultados locais objetivos, a avaliação da tolerância local de soluções injetáveis em animais de recreação (por exemplo, cães ou gatos) é mais crítica. Dessa maneira, a aceitação dos proprietários de animais em relação às leves intolerâncias locais (por exemplo, intumescimentos, algesia) no campo dos animais de recreação, é nitidamente menor do
25 que no campo dos animais domésticos. Além disso, particularmente as variantes de criação a serem atingidas no campo dos animais de recreação, reagem muitas vezes de maneira mais sensível às injeções subcutâneas comparadas com os animais domésticos. Aqui mencionam-se particularmente os
30 gatos como espécie animal muito sensível. Por conseguinte, também não é surpreendente que a maioria das soluções injetáveis com fluoroquinolonas, entre outras, com base nas tolerâncias deficientes, não estão à disposição de cães ou gatos.

Para formular a tolerância da melhor maneira possível, recomenda-se manter o pH das soluções o mais neutro possível (cerca de 7,4), mas o que contraria a solubilidade das fluoroquinolonas, visto que geralmente essas têm uma solubilidade particularmente baixa na escala de pH neutro.

5 Isso vale especialmente para sistemas aquosos preferivelmente empregados nas quinolonas, sendo que, devido à má solubilidade das quinolonas com pH em torno do ponto neutro, recorre-se a aditivos, tais como co-solventes. Na escala de pH neutro observa-se com freqüência uma formação de partículas da forma betaína das fluoroquinolonas, razão pela qual soluções, quando já

10 deveriam ser toleráveis, freqüentemente não são armazenáveis por muito tempo e ocorre a formação de partículas. Na prática, por exemplo, isso é contornado pelo fato de se desviar de produtos liofilizados. Mas o manuseio desses produtos liofilizados é complicado e a solução reconstituente apresenta, via de regra, uma curta durabilidade (por exemplo, de 4 semanas) após a

15 reconstituição ou deve ser diretamente rejeitada devido a possível formação de partículas. Portanto, tais produtos têm claras desvantagens em relação a uma solução injetável pronta, diretamente aplicável.

Por conseguinte, uma solução pronta para o uso é vantajosa como solução injetável, também designada como "formulação ready to use".

20 Além disso, é necessário que após a aplicação, tal como também descrito no WO 99/29322, a fluoroquinolona converta-se no soro na quantidade correspondente. Isso também não é evidente com formulações injetáveis de fluoroquinolonas e do mesmo modo pode depender das respectivas espécies animais.

25 Foi encontrada uma possibilidade de manter fluoroquinolonas com substâncias aditivas farmacologicamente aceitáveis em solução. Dessa maneira, é possível preparar formulações com fluoroquinolonas diretamente aplicáveis (ready to use), que após aplicação parenteral em diversas espécies animais, são localmente bem-toleráveis, que são estáveis em condições

30 de armazenamento farmacêuticas, bem como são livres de formação de partículas e que apresentam um perfil cinético de soro vantajoso.

A invenção refere-se:

ao uso de compostos de amônio quaternário para impedir precipitações de fluoroquinolonas de suas soluções.

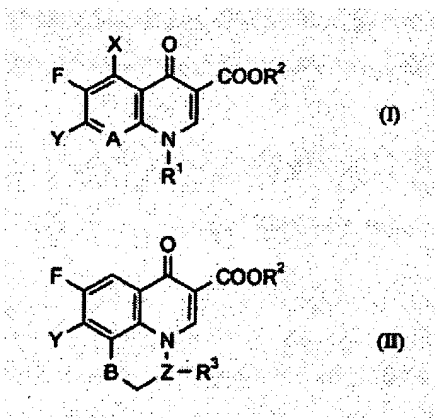
Além disso, a invenção refere-se:

a um medicamento contendo em forma dissolvida:

- 5 (a) uma fluoroquinolona eventualmente na forma de um sal farmacologicamente utilizável e
(b) um composto de amônio quaternário.

Fluoroquinolonas são compostos, tais como são publicadas, entre outras, nos seguintes documentos: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405
10 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), como exemplos concretos sejam mencionados: benofloxacina, binfloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina, fleroxacina, ibafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, marbofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxa-
15 cina, pefloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, sarafloxacina, sparfloxacina.

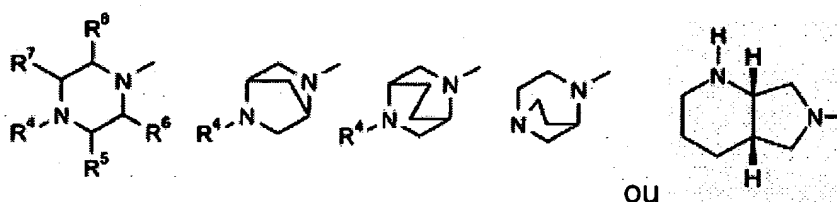
Um grupo preferido de fluoroquinolonas são aquelas da fórmula (I) ou (II):



em que

X representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, NH₂,

20 Y representa radicais das estruturas



em que

R^4 representa C_{1-4} -alquila em cadeia linear ou ramificada eventualmente substituída por hidróxi ou metóxi, ciclopropila, acila com 1 a 3 átomos de carbono,

- 5 R^5 representa hidrogênio, metila, fenila, tienila ou piridila,
 R^6 representa hidrogênio ou C_{1-4} -alquila,
 R^7 representa hidrogênio ou C_{1-4} -alquila,
 R^8 representa hidrogênio ou C_{1-4} -alquila,

bem como

- 10 R^1 representa um radical alquila com 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropila, 2-fluoroetila, metóxi, 4-fluorofenila, 2,4-difluorofenila ou metilamino,

R^2 representa hidrogênio ou alquila com 1 a 6 átomos de carbono eventualmente substituída por metóxi ou 2-metoxietóxi, bem como ciclohexila, benzila, 2-oxopropila, fenacila, etoxicarbonilmetila, pivaloioximetila,

- 15 R^3 representa hidrogênio, metila ou etila e
 A representa nitrogênio, =CH-, =C(halogênio)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- ou =C(CN),

B representa oxigênio, =NH ou =CH₂ eventualmente substituída por metila ou fenila,

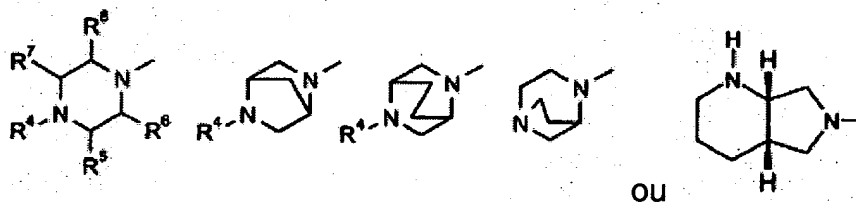
- 20 Z representa =CH- ou =N-
 e seus sais e hidratos farmacologicamente utilizáveis.

São preferidos compostos da fórmula (I),
 na qual

- A representa =CH- ou =C-CN,
 25 R^1 representa C_1-C_3 -alquila eventualmente substituída por halogênio ou ciclopropila,

R^2 representa hidrogênio ou C_{1-4} -alquila,

Y representa radicais das estruturas



em que

R^4 representa C_1 - C_3 -alquila em cadeia linear ou ramificada eventualmente substituída por hidróxi, oxalila com 1 a 4 átomos de carbono,

R^5 representa hidrogênio, metila ou fenila,

R^6 representa hidrogênio ou metila,

5 R^7 representa hidrogênio ou metila,

R^8 representa hidrogênio ou metila,

e seus hidratos e sais farmacologicamente utilizáveis.

Particularmente, são preferidos compostos da fórmula (I),

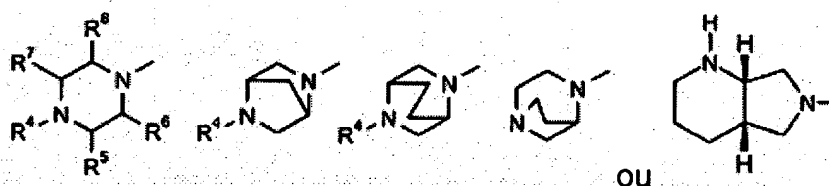
em que

10 A representa =CH- ou =C-CN,

R^1 representa ciclopropila,

R^2 representa hidrogênio, metila ou etila,

Y representa radicais das estruturas



nas quais

15 R^4 representa metila, etila eventualmente substituída por hidróxi,

R^5 representa hidrogênio ou metila,

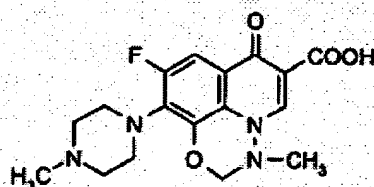
R^6 representa hidrogênio,

R^7 representa hidrogênio ou metila,

R^8 representa hidrogênio,

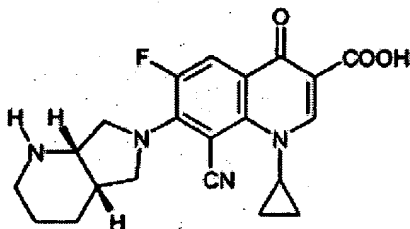
20 e seus sais e hidratos farmacologicamente utilizáveis.

Como exemplo preferido de uma fluoroquinolona da fórmula (II) seja mencionada a marbofloxacina:



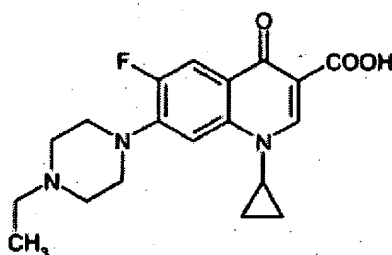
Como fluoroquinolonas particularmente preferidas sejam mencionados os compostos descritos no WO 97/31001, especialmente ácido 8-

ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-flúor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (pradofloxacina) com a fórmula



Além disso, a enrofloxacina é usada de modo particularmente preferido:

5 ácido 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-flúor-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico



Do mesmo modo, é concebível o uso da substância ativa ciprofloxacina usada, ademais, na medicina humana.

10 As fluoroquinolonas podem estar presentes na forma de seus racematos ou em formas enantioméricas. Tanto os enantiômeros puros, como também suas misturas podem ser usados de acordo com a invenção.

Como sais tomam-se em consideração os sais de adição de ácidos farmacologicamente utilizáveis e sais básicos.

15 Como sais farmacologicamente utilizáveis entendem-se, por exemplo, os sais do ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido galacturônico, ácido glucônico, ácido embônico, ácido glutamínico ou ácido asparagínico. Além disso, os compostos de acordo com a invenção podem ser ligados aos trocadores de
20 íons ácidos ou básicos. Como sais básicos farmacologicamente utilizáveis sejam mencionados, por exemplo, os sais de metais alcalinos, por exemplo, os sais de sódio ou potássio, os sais de metais alcalino-terrosos, por exem-

plo, os sais de magnésio ou cálcio; os sais de zinco, os sais de prata e os sais de guanidínio.

Por hidratos entendem-se tanto os hidratos das próprias fluoroquinolonas, como também os hidratos de seus sais. Como exemplo seja mencionada a pradofloxacina, que forma um trihidrato estável (vide o WO 2005/097789).

Sob determinadas circunstâncias, as fluoroquinolonas podem formar, como sólido, diversas modificações cristalinas. Modificações vantajosas para os medicamentos da presente invenção são aquelas que têm propriedades de solubilidade correspondentes.

Nos medicamentos de acordo com a invenção, a fluoroquinolona para animais com um peso corporal de até aproximadamente 80 kg é tipicamente usada em uma proporção de 0,1 até 15 %, preferivelmente 0,5 até 15 % e de modo particularmente preferido, com 1 até 15 %. No caso de animais com um peso corporal a partir de aproximadamente 80 kg, a fluoroquinolona é tipicamente usada em uma proporção de 1 até 30 %, preferivelmente 3 até 25 % e de modo particularmente preferido, com 4 até 20 %. Aqui e a seguir – desde que não indicado de outro modo – entende-se por dados de porcentagem, por cento (M/V). Isso significa: massa da respectiva substância em grama para 100 ml de solução pronta.

Os medicamentos de acordo com a invenção podem conter outras substâncias ativas adequadas, tais como, por exemplo, analgésicos, especialmente NSAID's (substâncias não esteroidais, antiinflamatórias). Tais NSAID's podem ser, por exemplo: meloxicam, flunixinina, cetoprofeno, carprofeno, metamizol ou ácido (acetil)-salicílico.

Compostos de amônio quaternário no sentido desta invenção são compostos de amônio usualmente orgânicos, que apresentam substituintes apolares e que podem ter diversos contraíons, tais como, por exemplo, cloreto, brometo, iodeto ou fluoreto. Preferivelmente, esses são compostos da fórmula geral (II):



em que

R¹ a R⁴ são iguais ou diferentes e representam C₁₋₁₈-alquila, que pode ser eventualmente interrompida uma ou mais vezes por oxigênio e pode ser eventualmente substituída com hidroxila ou com um radical arila eventualmente substituído com um ou mais átomos de halogênio ou radicais C₁₋₈-alquila ou

R¹ a R⁴ através de ciclização de três radicais formam radicais heterocíclicos com 5 ou 6 membros, tais como, por exemplo, piridina ou tiazolina, que por seu lado são eventualmente substituídos uma ou mais vezes com C₁₋₄-alquila ou C₁₋₄-alquenila, que portam eventualmente um radical arila, que por seu lado, pode ser substituído com halogênio, especialmente cloro, amino ou dimetilamino e

X representa sulfato, halogeneto, especialmente cloreto, brometo ou iodeto ou um contra-íon semelhante.

Pelo menos um dos radicais R¹ a R⁴ apresenta preferivelmente um comprimento de cadeia de 8 a 18, de modo particularmente preferido, 12 a 16 átomos de carbono.

Arila representa preferivelmente um radical fenila, que é eventualmente substituído com 1 ou 2 radicais selecionados de halogênio, especialmente cloro e C₁₋₈-alquila.

São exemplos os cloretos de alquil-dimetil-benzilamônio, especialmente cloreto de benzalcônio [cloreto de (C₈₋₁₈)-alquil-dimetil-benzil-amônio] ou cloreto de n-(C₁₂-C₁₈)-alquil-benzildimetilamônio com pesos moleculares médios de cerca de 380, cloreto de benzetônio (cloreto de diisobutil-fenoxietil-dimetilbenzil-amônio), cloreto de diclorobenzil-dimetil-alquil-amônio, cloreto de benzoxônio (cloreto de benzil-dodecil-bis-(2-hidroxietil)-amônio, brometo de cetrimônio, brometo de (N-hexadecil-N,N-trimetil-amônio, cloreto de di-(C₈-C₁₈)-alquil-dimetil-amônio, tal como, por exemplo, cloreto de dioctil-dimetil-amônio ou cloreto de di-n-decil-dimetil-amônio, cloreto de cetil-piridínio (cloreto de 1-hexadecil-piridínio) bem como iodeto de tiazolínio (iodeto de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-iliden-metil)-4-metil-tiazolínio). Desses, preferem-se particularmente o cloreto de benzetônio e cloreto de benzalcônio.

Os compostos de amônio quaternário são usualmente aplicados em concentrações de 0,001 até 10 %, preferivelmente de 0,005 até 6 % e de modo particularmente preferido, de 0,005 até 3 %. Os dados de porcentagem significam % (M/V).

5 Os medicamentos de acordo com a invenção podem conter outras substâncias adicionalmente aos compostos de amônio quaternário, que podem impedir a formação de partículas; por exemplo, poloxâmeros, lecitinas, polivinilpirrolidonas, co-solventes, antioxidantes ou formadores de complexos. Também esses são usualmente aplicados em concentrações de
10 0,001 até 20 %, preferivelmente de 0,01 até 10 % e de modo particularmente preferido, de 0,05 até 3 %. Os dados de porcentagem significam % (M/V).

As formulações líquidas podem conter substâncias, que melhoraram a tolerância local da aplicação. Como exemplos sejam mencionados: captadores de radicais ou antioxidantes, tais como, por exemplo, vitamina E,
15 ésteres de vitamina E hidrossolúveis ou vitamina C, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, cisteamina, cisteína, glutation, tioglicol, ácido tiolático, dissulfeto de sódio ou também acetilcisteína. Formadores de complexos, tais como, por exemplo, ciclodextrinas (por exemplo, hidroxipropil-ciclodextrina), sódio-EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético), polivinilpirrolidona, dexpan-
20 tenol, sais de ácidos graxos, tais como, por exemplo, caprilato de sódio, sais de cátions de metais polivalentes (por exemplo, Me^{2+} ou Me^{3+}), especialmente os metais alcalino-terrosos e aqui especialmente o magnésio e sua forma de sal, aminoácidos e entre estes, particularmente, arginina ou lisina, poloxâmeros, poloxaminas, co-solventes, tais como, por exemplo, n-butanol, gli-
25 cerina, polietilenoglicol, propilenoglicol ou dimetilacetamida, dextranos, creatina, creatinina, ácidos, tais como, por exemplo, o ácido gluconolactônico, ácido láctico, ácido embônico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido múcico ou ácido hialurônico, lecitinas com um teor de fosfatidilcolina de 70-100 % de soja ou albumina de galinha. Das substâncias mencionadas acima, aplicam-
30 se preferivelmente os sais de cátions de metais polivalentes e, na verdade, preferivelmente os sais de metais alcalino-terrosos, especialmente sais de magnésio.

Substâncias, que melhoram a tolerância, são usualmente aplicadas em concentrações de 0,05 até 10 %, preferivelmente com 0,1 até 8 % e de modo particularmente preferido, com 0,5 até 5 %. Os dados de porcentagem significam % (M/V).

5 Como solventes, a formulação líquida pode conter água ou substâncias hidromiscíveis. Como exemplos são mencionados: glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcoois toleráveis bem como etanol, álcool benzílico ou n-butanol, lactato de etila, acetato de etila, triacetina, N-metil-pirrolidona, propileno carbonato, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilideno glicerol, glicerinformal. Combinações dos solventes são também imagináveis. formulações preferidas à base de água, são contidas nesses outros solventes ou co-solventes naturais.

15 Como solventes, a formulação líquida, além de água ou substâncias hidromiscíveis, também pode conter óleos em forma de uma emulsão. Entre esses, sejam mencionados óleos vegetais, animais e sintéticos, tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de soja, triglicerídeos de cadeia média com um comprimento de cadeia de C_{12} - C_{18} , deca-noato de propilenoglicol octanoato ou também parafina.

20 O solvente está usualmente contido em concentrações de até 98,5 %, preferivelmente de até 97 %, de modo particularmente preferido, de até 96,5 %. Via de regra, as concentrações do solvente encontram-se acima de 50 %, preferivelmente acima de 60 %, de modo particularmente preferido, acima de 70 %. Os dados de porcentagem significam % (M/V).

25 As formulações de acordo com a invenção também podem conter co-solventes e, na verdade, preferivelmente, quando as formulações contêm água; os co-solventes podem melhorar a solubilidade de certos componentes da formulação. Os co-solventes são usualmente aplicados em proporções de 1 a 10 %, preferivelmente de 3 a 8 % (em cada caso os dados de porcentagem são M/V). Como co-solventes sejam mencionados, por exemplo:
30 álcoois farmacologicamente toleráveis, dimetilsulfóxido, etil lactato, acetato de etila, triacetina, N-metilpirrolidona, propilenocarbonato, propilenoglicol, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilideno glicerol, glicerinformal.

mal, glicerina e polietilenoglicóis. Como co-solventes prestam-se especialmente álcoois farmacologicamente toleráveis, tais como, por exemplo, etanol, álcool benzílico ou n-butanol. Misturas dos solventes mencionados acima também podem ser aplicados como co-solventes.

5 Conservantes podem estar contidos nas formulações líquidas. Os compostos de amônio quaternário mencionados acima têm, via de regra, efeito conservante, por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio ou cloreto de cetilpiridínio. Como exemplos de outros conservantes utilizáveis sejam mencionados: álcoois alifáticos, tais como álcool benzílico, etanol, n-butanol, fenol, cresóis, clorobutanol, éster de ácido para-hidroxibenzoico (especialmente os ésteres metílico e propílico), sais ou os ácidos livres dos ácidos carboxílicos, tais como ácido sórbico, ácido benzóico, ácido láctico ou ácido propiônico.

15 Dependendo do tipo de formulação e forma de aplicação, os medicamentos de acordo com a invenção, podem conter outros aditivos e coadjuvantes farmacologicamente toleráveis. Como exemplos mencionam-se:

- antioxidantes, tais como, por exemplo, sulfitos (sulfito de Na, metabissulfito de Na), sulfetos orgânicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tiolático), fenóis (tocoferóis, tais como também vitamina E e vitamina E-TPGS (d-alfa-tocoferilpolietilenoglicol-1000-succinato)), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, octil- e dodecylgalato), ácidos orgânicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) e seus sais e ésteres.

- Umectantes, tais como, por exemplo, sais de ácido graxo, alquilsulfatos graxos, alquilsulfonatos graxos, alquilbenzenossulfonatos lineares, sulfatos de éter alquilpolietilenoglicólico graxo, éter alquilpolietilenoglicólico graxo, éter alquilfenolpolietilenoglicólico, alquilpoliglicosídeos, N-metilglucamidas de ácido graxo, polissorbatos, éster de ácido sorbitanograxo e poloxâmeros.

- Substâncias para a isotonzificação, tais como, por exemplo, cloreto de sódio, glicose ou glicerina.

- Corantes farmacologicamente aceitáveis, tais como, por exem-

plo, óxidos de ferro, carotenóides e outros.

O pH das formulações líquidas importa em 2-11, preferivelmente 3-8 e de modo particularmente preferido, 4-7,6.

5 Os medicamentos de acordo com a invenção podem ser fabricados, em que a fluoroquinolona é dispersa no solvente, as substâncias para melhorar a tolerância e eventualmente para impedir a formação de partículas são igualmente complementadas. Co-solventes, tais como outras substâncias constitutivas, tais como, por exemplo, conservantes, já podem ser acrescentados ao solvente ou misturados mais tarde.

10 Alternativamente, os co-solventes, conservantes, substâncias que influenciam na tolerância ou formação de partículas também podem ser inicialmente dissolvidos no solvente e em seguida, complementados primeiro à fluoroquinolona.

15 As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção, prestam-se geralmente para a aplicação no ser humano e animal. Preferivelmente, elas são aplicadas na zootecnia e pecuária em animais domésticos, animais de criação, de zoológico, de laboratório, cobaias e de recreação.

20 Nos animais domésticos e pecuária incluem-se mamíferos, tais como, por exemplo, bovinos, eqüinos, ovinos, porcinos, caprinos, camelos, búfalos de água, muares, coelhos, caça, renas, animais que fornecem pele, tais como, por exemplo, martas, chinchilas, urso lavadeiro, bem como pássaros, tais como, por exemplo, codorniz, galinhas, gansos, perus, patos, pombos e espécies de pássaros para a criação doméstica ou zoológica.

25 Nos animais de laboratório e cobaias incluem-se camundongos, ratos, porquinhos-da-Índia, hamster dourado, coelhos, macacos, cães e gatos.

Nos animais de recreação incluem-se coelhos, hamster, ratos, porquinhos-da-Índia, camundongos, cavalos, répteis, espécies de pássaros correspondentes, cães e gatos.

30 Além disso, sejam mencionados peixes e, na verdade, peixes domésticos, de criação, de aquário e ornamentais de todos os estágios de idade, que vivem em água doce ou salgada.

Preferivelmente, as preparações de acordo com a invenção são

usadas em animais de recreação, tais como cavalos, coelhos, gatos e cães. Elas são especialmente adequadas para a aplicação em gatos e cães.

Exemplos de animais domésticos preferidos são bovinos, ovinos, porcinos, caprinos, peru e galinha. Animais domésticos particularmente preferidos são bovinos e porco.

A aplicação pode ser efetuada tanto profilaticamente, metafilaticamente, como também terapeuticamente.

Preferivelmente, as formulações líquidas de acordo com a invenção são administradas como soluções ou emulsão, as soluções homogêneas são particularmente preferidas.

As formulações aqui descritas podem ser administradas ao organismo-alvo (ser humano ou animal) de diferentes maneiras. Elas podem ser aplicadas, por exemplo, via parenteral, especialmente através de injeção (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intravenosa, intramamária, intraperitoneal), dérmica, oral, retal, vaginal ou nasal, sendo preferida a aplicação parenteral – especialmente através de injeção.

O uso com as substâncias mencionadas leva a medicamentos com boa solubilidade da substância ativa e boa estabilidade da formulação, especialmente em relação às precipitações. Além disso, o medicamento de acordo com a invenção destaca-se por boa tolerância e cinética de soro adequada nas diversas espécies animais mencionadas, especialmente após administração parenteral.

Exemplos

As formulações dos seguintes exemplos são preparadas, em que as substâncias de aplicação são misturadas ou dissolvidas em água por injeção. O valor de pH das soluções pode ser ajustado através da adição de ácidos ou bases. As soluções para a injeção são filtradas estéreis e transferidas para recipientes adequados. Pradofloxacina pode ser usado como anidrato ou como trihidrato; os valores numéricos são calculados em cada caso para o anidrato.

(Dados de porcentagem em % em peso, em relação ao volume total do preparado pronto [M/V]).

Exemplo 1

1 % de enrofloxacina

3,0 % de hexahidrato de cloreto de magnésio

0,02 % de cloreto de benzalcônio

- 5 quantum satis hidróxido de potássio
ad 100 % de água por injeção.

0,5 g de enrofloxacina, 1,5 g de hexahidrato de cloreto de magnésio e 0,01 g de cloreto de benzalcônio são dissolvidos em água por injeção para 50 ml e eventualmente o valor de pH é ajustado para 6,0 com hidróxido de potássio.

10

Exemplo 2

3,0 % de pradofloxacina (trihidrato)

3,0 % de hexahidrato de cloreto de magnésio

0,02 % de cloreto de benzalcônio

- 15 quantum satis hidróxido de sódio
ad 100 % de água por injeção

1,5 g de pradofloxacina (calculado como pradofloxacina pura, usada como trihidrato), 1,5 g de hexahidrato de cloreto de magnésio e 0,01 g de cloreto de benzalcônio são dissolvidos em água por injeção para 50 ml e eventualmente o valor de pH é ajustado para 6,0 com hidróxido de sódio.

20

Exemplo 3

1,5 % de pradofloxacina

3 % de hexahidrato de cloreto de magnésio

0,01 % de cloreto de benzetônio

- 25 ad 100 % de água por injeção.

0,75 g de pradofloxacina, 1,5 g de hexahidrato de cloreto de magnésio e 0,005 g de cloreto de benzetônio são dissolvidos em água por injeção para 50 ml e eventualmente o valor de pH é ajustado para 6,0 com hidróxido de sódio.

Exemplo 4

1,5 % de pradofloxacina (trihidrato)

3 % de hexahidrato de cloreto de magnésio

0,02 % de cloreto de benzalcônio

5 ad 100 % de água por injeção

0,75 g de pradofloxacina (calculado como pradofloxacina pura, usada como trihidrato), 1,5 g de hexahidrato de cloreto de magnésio e 0,01 g de cloreto de benzalcônio são dissolvidos em água por injeção para 50 ml e eventualmente o valor de pH é ajustado para 6,0 com hidróxido de sódio.

10 Exemplo 5

5 % de pradofloxacina (trihidrato)

0,02 % de cloreto de benzalcônio

3 % de hexahidrato de cloreto de magnésio

ad 100 % de água por injeção

15 80 g de água por injeção são misturados com 0,02 g de cloreto de benzalcônio e 3 g de hexahidrato de cloreto de magnésio. Nesses, são dissolvidos 5 g de pradofloxacina (calculado como pradofloxacina pura; usado como trihidrato). Com a água por injeção restante ajusta-se para o peso final para 100 ml e antes ajusta-se eventualmente o valor de pH para 6,0

20 com hidróxido de sódio.

Exemplo 6

1,5 % de pradofloxacina (trihidrato)

0,015 % de cloreto de benzalcônio

3 % de hexahidrato de cloreto de magnésio

25 ad 100 % de água por injeção

80 g de água por injeção são misturados com 0,015 g de cloreto de benzalcônio e 3 g de hexahidrato de cloreto de magnésio. Nesses, são dissolvidos 1,5 g de pradofloxacina (calculado como pradofloxacina pura; usado como trihidrato). Com a água por injeção restante completa-se para o

30 peso final de 100 ml e antes ajusta-se eventualmente o valor de pH para 6,0

com hidróxido de sódio.

Exemplo 7

1,5 % de pradofloxacina (trihidrato)

0,01 % de cloreto de benzalcônio

5 3 % de hexahidrato de cloreto de magnésio

ad 100 % de Aqua pro injection

80 g de Aqua pro injection são misturados com 0,01 g de cloreto de benzalcônio e 3 g de hexahidrato de cloreto de magnésio. Nesses, são dissolvidos 1,5 g de pradofloxacina (calculado como pradofloxacina pura; usado como trihidrato). Com a Aqua pro injection restante completa-se para o peso final de 100 ml e antes ajusta-se eventualmente o valor de pH para 6,0 com hidróxido de sódio.

Tolerância in vivo

No ensaio clínico, as formulações aqui descritas demonstraram um melhor tolerância local em relação a outras formulações. Irritações de tecidos e intumescimentos causados pela substância ativa no local da injeção manifestam-se de acordo com as formulações usadas. Exemplos para esse fim são relacionados na seguinte tabela.

O sistema de teste aplicado consiste em uma prova combinada de tolerância local inicial e durante 36 dias e farmacocinética do soro de 0 – 72 horas. Cada formulação é testada em 6 animais cada das duas espécies cão e gato após injeção subcutânea única. As amostras de soro (n = 11/animal) são testadas para sua concentração de substância por meio de HPLC e dessas são calculados os parâmetros farmacocinéticos. A tolerância local é avaliada com base nos parâmetros intumescimento, algesia, rubefação e irritação/modificação da pele e avaliada por apalpação.

Tabela 1. Resultados selecionados do teste clínico para tolerância local de diversas formulações

Formulação	(n)	Reações locais (n)						
		imediatas	Dia 1	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 36
Gato:								
Exemplo 4	6	0	0	0	0	0	0	0
Cão:								
Exemplo 2	9	0	0	0	0	0	0	0

(n): número de animais

Perfil farmacocinético do soro

- 5 Além das diversas tolerâncias, a formulação tem também uma influência sobre o perfil farmacocinético do soro (PK). Diversas formulações apresentam nítidas diferenças na curva do tempo da concentração de soro. Para as quinolonas, preferem-se curvas com rápida absorção, altas concentrações de pico e fases de eliminação lentas. A tabela abaixo mostra o perfil
- 10 PK de uma formulação de acordo com a invenção. O sistema de teste usado foi descrito no parágrafo "tolerância local".

Tabela 2. Resultados da farmacocinética do soro

Parâmetros PK (9 mg/kg SC, Cão)						
Formulação	n	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hora)	t _{1/2} (hora)	AUC _{inf} (h*µg/ml)	AUC _{last} (h*µg/ml)
Exemplo 2	6	3,8	1,5	4,6	31,0	30,7

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de compostos de amônio quaternário para impedir precipitações de fluoroquinolonas de suas soluções.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, de um composto de amônio quaternário da fórmula geral (III):



em que

R¹ a R⁴ são iguais ou diferentes e representam C₁₋₁₈-alquila, que pode ser eventualmente interrompida uma ou mais vezes por oxigênio e pode ser eventualmente substituída com hidroxila ou com um radical arila eventualmente substituído com um ou mais átomos de halogênio ou radicais C₁₋₈-alquila ou

R¹ a R⁴ através de ciclização de três radicais formam radicais heterocíclicos com 5 ou 6 membros, tais como, por exemplo, piridina ou tiazolina, que por seu lado são eventualmente substituídos uma ou mais vezes com C₁₋₄-alquila ou C₁₋₄-alquenila, que portam eventualmente um radical arila, que por seu lado, pode ser substituído com halogênio, especialmente cloreto, amino ou dimetilamino e

X representa sulfato, halogeneto, especialmente cloreto, brometo ou iodeto ou um contra-íon semelhante.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, de um composto de amônio quaternário selecionado do grupo consistindo em cloretos de alquil-dimetil-benzilamônio, especialmente cloreto de benzalcônio [cloreto de (C₈₋₁₈-alquil-dimetil-benzil-amônio)] ou cloreto de n-(C₁₂-C₁₈)-alquil-benzildimetilamônio com pesos moleculares médios de cerca de 380, cloreto de benzetônio (cloreto de diisobutilfenoxietil-dimetilbenzil-amônio), cloreto de diclorobenzil-dimetil-alquil-amônio, cloreto de benzoxônio (cloreto de benzil-dodecil-bis-(2-hidroxi-etil)-amônio), brometo de cetrimônio (brometo de N-hexadecil-N,N-trimetil-amônio, cloreto de di-(C₈-C₁₈)-alquil-dimetil-amônio, tal como por exemplo, cloreto de dioctil-dimetil-amônio ou cloreto de di-n-decildimetil-amônio, cloreto de cetilpiridínio (cloreto de 1-hexadecil-piridínio), bem como iodeto de tiazolina (iodeto de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-iliden

-metil)-4-metil-tiazolínio).

4. Uso, de acordo com uma das reivindicações precedentes para soluções de uma fluoroquinolona selecionada de: ciprofloxacina, enrofloxacin, pradofloxacin e marbofloxacina.

5 5. Uso de compostos de amônio quaternário para impedir precipitações de pradofloxacin de suas soluções.

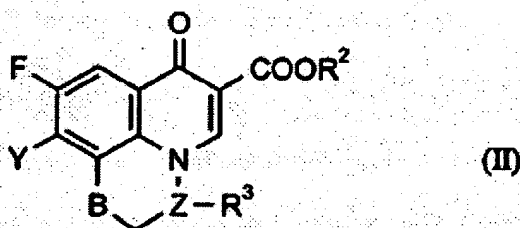
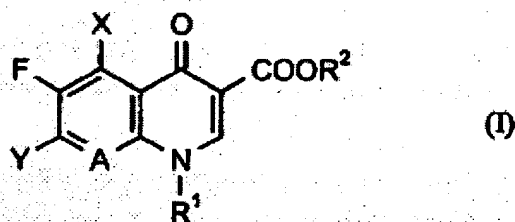
6. Uso de compostos de amônio quaternário para impedir precipitações de enrofloxacin de suas soluções.

7. Medicamento contendo em forma dissolvida:

10 (a) uma fluoroquinolona e

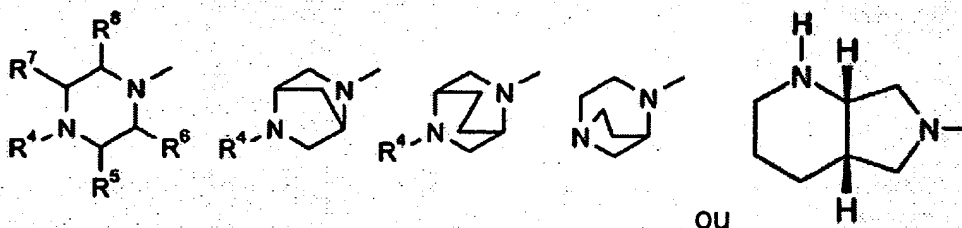
(b) um composto de amônio quaternário.

8. Medicamento, de acordo com a reivindicação 7, contendo uma fluoroquinolona da fórmula (I) ou (II)



em que

15 X representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, NH₂,
Y representa radicais das estruturas



em que

R⁴ representa C₁₋₄-alquila em cadeia linear ou ramificada even-

tualmente substituída por hidróxi ou metóxi, ciclopropila, acila com 1 a 3 átomos de carbono,

R⁵ representa hidrogênio, metila, fenila, tienila ou piridila,

R⁶ representa hidrogênio ou C₁₋₄-alquila,

5 R⁷ representa hidrogênio ou C₁₋₄-alquila,

R⁸ representa hidrogênio ou C₁₋₄-alquila, bem como

R¹ representa um radical alquila com 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropila, 2-fluoroetila, metóxi, 4-fluorofenila, 2,4-difluorofenila ou metilamino,

10 R² representa hidrogênio ou alquila com 1 a 6 átomos de carbono eventualmente substituída por metóxi ou 2-metoxietóxi, bem como ciclohexila, benzila, 2-oxopropila, fenacila, etoxicarbonilmetila, pivaloiloximetila,

R³ representa hidrogênio, metila ou etila e

15 A representa nitrogênio, =CH-, =C(halogênio)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- ou =C(CN),

B representa oxigênio, =NH ou =CH₂ eventualmente substituída por metila ou fenila,

Z representa =CH- ou =N-

20 eventualmente na forma de um sal ou hidrato farmacologicamente utilizável.

9. Medicamento, de acordo com reivindicação 7 ou 8, contendo cátions de metais bi- ou trivalentes.

10. Medicamento, de acordo com uma das reivindicações de 7 a 9, contendo Mg²⁺.

25 11. Medicamento, de acordo com uma das reivindicações de 7 a 10, contendo como composto de amônio quaternário um composto da fórmula (III)



em que

30 R¹ a R⁴ são iguais ou diferentes e representam C₁₋₁₈-alquila, que pode ser eventualmente interrompida uma ou mais vezes por oxigênio e pode ser eventualmente substituída com hidroxila ou com um radical arila e-

ventualmente substituído com um ou mais átomos de halogênio ou radicais C₁₋₈-alquila ou

R¹ a R⁴ através de ciclização de três radicais formam radicais heterocíclicos com 5 ou 6 membros, tais como, por exemplo, piridina ou tiazolina, que por seu lado são eventualmente substituídos uma ou mais vezes com C₁₋₄-alquila ou C₁₋₄-alquenila, que portam eventualmente um radical arila, que por seu lado, pode ser substituído com halogênio, especialmente clo-
5 ro, amino ou dimetilamino e

X representa sulfato, halogeneto, especialmente cloreto, brometo ou iodeto ou um contra-íon semelhante.
10

12. Medicamento, de acordo com uma das reivindicações de 7 a 11, contendo como composto de amônio quaternário um composto selecionado de: cloretos de alquil-dimetil-benzilamônio, especialmente cloreto de benzalcônio [cloreto de (C₈₋₁₈)-alquil-dimetil-benzil-amônio] ou cloreto de n-(C₁₂-C₁₈)-alquil-benzildimetilamônio com pesos moleculares médios de cerca de 380, cloreto de benzetônio (cloreto de diisobutilfenoxietil-dimetilbenzil-amônio), cloreto de diclorobenzil-dimetil-alquil-amônio, cloreto de benzo-xônio (cloreto de benzil-dodecil-bis-(2-hidroxietil)-amônio, brometo de cetrimônio, brometo de (N-hexadecil-N,N-trimetil-amônio, cloreto de di-(C₈-C₁₈)-
15 alquil-dimetil-amônio, tal como, por exemplo, cloreto de dioctil-dimetil-amônio ou cloreto de di-n-decil-dimetil-amônio, cloreto de cetilpiridínio (cloreto de 1-hexadecil-piridínio) bem como iodeto de tiazolínio (iodeto de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-iliden-metil)-4-metil-tiazolínio).
20

13. Medicamento, de acordo com uma das reivindicações de 7 a 12, contendo como fluoroquinolona ciprofloxacina, enrofloxacina, pradofloxacina ou marbofloxacina.
25

14. Medicamento, de acordo com uma das reivindicações de 7 a 13, contendo enrofloxacina.

15. Medicamento, de acordo com uma das reivindicações de 7 a 13, contendo pradofloxacina.
30

16. Medicamento, de acordo com uma das reivindicações de 7 a 15, contendo adicionalmente um analgésico, especialmente um NSAID.

RESUMO

Patente de Invenção: "MEDICAMENTO CONTENDO FLUOROQUINOLONA".

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de amônio quaternário para impedir precipitações de fluoroquinolonas de suas soluções, bem como medicamentos toleráveis, estáveis, especialmente adequados para a aplicação parenteral, que em forma dissolvida contém uma fluoroquinolona e um composto de amônio quaternário.