

(11) Número de Publicação: **PT 1830885 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 47/10 (2007.10) **A61K 47/32** (2007.10)
A61K 31/165 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.12.20	(73) Titular(es): INTERVET INTERNATIONAL B.V. 35, WIM DE KORVERSTRAAT NL-5831 AN BOXMEER NL
(30) Prioridade(s): 2004.12.21 EP 04106809 2004.12.21 US 638154 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.09.12	(72) Inventor(es): CAROLE BARBOT FR
(45) Data e BPI da concessão: 2008.10.15 248/2008	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA INJECTÁVEL**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Composição veterinária injectável"

O corrente invento relaciona-se com uma composição para o tratamento de uma infecção microbiana num animal.

A doença respiratória bovina (BRD) tem sido uma das causas mais importantes de perda financeira para ambas as indústrias de lacticínios e de carne bovina por todo o Mundo. A mortalidade excessiva, os aumentos de peso reduzidos e o custo do tratamento e da prevenção têm trazido um fardo pesado para a indústria. Durante anos, a terapia antimicrobiana foi a actividade mais importante da terapia da BRD. Há muitos agentes antimicrobianos eficazes correntemente disponíveis para o tratamento da BRD, por exemplo, o Nuflor®, uma formulação injectável do antibiótico de largo espectro florfenicol.

A Patente Europeia nº 546018 revela uma composição injectável de florfenicol compreendendo de 10 a 50% em peso de florfenicol; de 10 a 65% em peso de um solvente de pirrolidona; de 5 a 15% em peso de um agente redutor da viscosidade; e de 5 a 40% em peso de polietilenoglicol. Esta formulação é todavia difícil de se administrar, especialmente em condições de tempo frio por causa da viscosidade da formulação se tornar muito elevada causando isto uma dificuldade de ser injectável.

O pedido de Patente Internacional nº WO 92/04016 revela uma composição de florfenicol num sistema solvente consistindo essencialmente em solventes polares apróticos, por exemplo, N-metil-2-pirrolidona ou 2-pirrolidona.

O pedido de Patente Internacional nº WO 2004/014340 revela uma composição de florfenicol a 20% num sistema solvente compreendendo uma mistura de um solvente hidrofílico e um solvente lipofílico, por exemplo laurocaprama, um intensificador para a penetração na pele.

O pedido de Patente Norte Americana nº US 2004/0242546 revela composições de florfenicol compreendendo triacetina, dimetilamida e/ou suas combinações como um transportador.

A Patente US 2003/220302 revela uma composição para o tratamento de uma infecção microbiana num animal compreendendo florfenicol, flurixina, um solvente de pirrolidona e um éter de polietilenoglicol.

É um dos objectos do presente invento proporcionar composições alternativas com uma concentração elevada de florfenicol e compostos antibióticos relacionados que se possam facilmente carregar e expelir de uma seringa e que proporcionem depois da administração a um animal níveis eficazes no sangue dos compostos antibióticos.

O presente invento proporciona uma composição para o tratamento de uma infecção microbiana num animal compreendendo florfenicol num sistema solvente, caracterizado de modo que o sistema solvente compreende um álcool de éter alifático seleccionado a partir de éter monoetílico de dietilenoglicol e éter de polietilenoglicol de álcool tetra-hidrofurfurílico e um solvente de pirrolidona.

O florfenicol (D-((teo)-1-p-metilsulfonilfenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol) é o ingrediente activo no produto comercial Nuflor®, que é comercializado pela Schering-Plough Animal Health. A Patente US 4235892 descreve o composto e um processo para produzir o dito composto. Incorpora-se aqui esta patente por referência.

A concentração de florfenicol é tipicamente a partir de 10% até 60% p/v; com o nível preferido entre 20% e 50% p/v. Uma composição especialmente preferida é a que compreende de 30 a 45% p/v de florfenicol.

O sistema solvente na composição de acordo com o presente invento compreende um álcool de éter alifático e um solvente de pirrolidona. A composição para o tratamento de uma infecção microbiana num animal compreende de preferência no sistema solvente de 1 a 89% v/v de um álcool de éter alifático e de 1 a 89% p/v de um solvente de pirrolidona.

Os produtos preferidos para uso em relação ao presente invento são aqueles conhecidos e comercialmente disponíveis sob o nome comercial de Transcutol.

O Transcutol (CAS n° 31692-85-0) é o composto éter monoetílico de dietilenoglicol de fórmula I, onde $R_1=C_2H_5$, $R_2=H$ e $x=2$. Os produtos para uso de acordo com o presente invento são aqueles conhecidos e comercialmente disponíveis, por exemplo sob o nome comercial de Transcutol® da Gattefosse (St. Priest, França), em particular o produto Transcutol® P e HP.

Os sinónimos para o transcutol são: 1-hidroxi-3,6-dioxaoctano, 2-(2'-etoxietoxi)etanol, 2-(2-etoxietoxi)etanol, 2-(2-etoxietioxi)etanol, 3,6-dioxa-1-octanol, 3,6-dioxa-1-oktanol, 3,6-dioxa-octan-1-ol, etildietilenoglicol, APV, carbitol, cellosolve carbitol, solvente carbitol, DEGEE, DEGMEE, éter etílico de dietilenoglicol, éter monoetílico de dietilenoglicol, éter monoetílico de diglicol, dioxitol, Dowanol, Dowanol 17, Dowanol DE, Ektasolve DE, etanol, 2,2'-oxibis-, éter monoetílico, etanol, 2-(2-etoxietoxi)-, éter monoetílico de dietilenoglicol, etoxidiglicol, etoxidiglicol, carbitol de etilo, dietilenoglicol de etilo, digol de etilo, etildietilenoglicol, carbitol de etilo.

O Glicofurol (CAS n° 57-55-6), também conhecido como éter de polietilenoglicol de álcool tetra-hidrofurfurílico ou α -(tetra-hidrofuranil)- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodi-ilo) tem a fórmula I onde $R_1=[CHEM-3]$, $R_2=H$ e x tem um valor médio de 1 a 2. Tem um peso molecular médio de cerca de 190; um ponto de ebulição de cerca de 80-100°C (a 40 N/m²), uma densidade de cerca de 1,070-1,090 g/cm³ (a 20°C); um índice de hidroxilo de cerca de 300-400; um índice de refração de cerca de 1,4545 (linha D do sódio, 589 nm) (a 40°C); e uma viscosidade de cerca de 8-18 mN s/m² (a 20°C) (*"Handbook of Pharmaceutical Excipients"*, publicado por *American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain* (1986), pp. 127 e Fiedler, *"Lexikon der Hilfstoffe"*, 3ª edição (1989), pp. 577).

As propriedades exactas do glicofurol variam de acordo com a pureza relativa. Por conseguinte os lotes de qualidade mais baixa contêm quantidades significativas de álcool tetra-hidrofurfurílico e outras impurezas.

Os sinónimos para o glicofurol são: glicofurol 75; tetraglicol; poli(oxi-1,2-etanodi-il), α -(tetra-hidro-furanil)- ω -hidroxi-(9CI). Usa-se também o tetraglicol como um sinónimo para o álcool tetra-hidrofurfurílico.

A quantidade de álcool de éter alifático presente nas composições do presente invento é de 1 a 89% v/v, numa concretização preferida de 15 a 25%, numa outra concretização de 1 a 89% v/v, de 20 a 50% v/v, de 25 a 45% v/v e especialmente preferida de 30 a 40% v/v.

Os solventes de pirrolidona apropriados para a composição de acordo com o presente invento são especialmente 2-pirrolidona e N-metil-2-pirrolidona. O solvente preferido é a N-metil-2-pirrolidona. Os exemplos de compostos apropriados para uso de acordo com o presente invento são aqueles conhecidos e comercialmente disponíveis, por exemplo, sob o nome comercial de Pharmsolv® da *International Specialty Products*, (Wayne, New Jersey, EUA). O produto Polysolv® é particularmente apropriado.

A quantidade de solvente de pirrolidona nas composições do presente invento pode compreender de 1 a 89% p/v, de preferência de 20 a 50% p/v. As composições compreendendo de 30 a 40% p/v do solvente de pirrolidona são especialmente preferidas.

A razão entre a quantidade de solvente de pirrolidona e a quantidade de florfenicol está entre 0,6 e 1,1, sendo a razão entre 0,7 e 0,9 especialmente preferida.

A composição de acordo com o corrente invento pode ainda compreender os excipientes farmacêuticos adicionais conhecidos na arte. Descrevem-se tais excipientes farmacêuticos, por exemplo, em "Gennaro, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*", (20^a Ed., 2000). Tais ingredientes incluem conservantes, agentes de quelação, antioxidantes e estabilizadores. Os conservantes exemplares incluem *p*-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno) e *p*-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno). Os agentes de quelação exemplares incluem o edetato de sódio. Os antioxidantes exemplares incluem hidroxianisol butilado e monotioglicerol de sódio.

A composição contemplada aqui pode, se desejado, incluir mais do que um ingrediente farmacologicamente activo.

De modo a preparar a composição do presente invento, adiciona(m)-se o(s) veículo(s) ou uma porção do(s) veículo(s) ao recipiente dos compostos, seguido dos restantes excipientes e dos ingredientes activos. Mistura-se a mistura até que todos os sólidos estejam dissolvidos. Pode-se adicionar solvente adicional para levar a composição até ao volume final, se necessário. Podem também incluir-se aditivos no recipiente, tais como os listados acima, e misturam-se na formulação (a ordem de adição não é crítica).

As composições do presente invento exibem propriedades desejáveis, que são características úteis para administração de concentrações relativamente elevadas de florfenicol ou outros compostos antibióticos. As composições são fisicamente e quimicamente estáveis. As composições possuem características de viscosidade desejáveis, as quais permitem que sejam injectáveis ao longo de uma gama larga de temperaturas e que sejam de fácil processamento, tal como apresentem um bom caudal através de membranas de filtro de esterilização.

Por injectável entende-se que se pode retirar facilmente a suspensão de uma ampola ou de um frasco pequeno para dentro de uma seringa com uma agulha de calibre 16 a 18 e subsequentemente injectar a partir dessa seringa através de uma agulha de calibre 16 a 18 por via intramuscular (i.m.) ou por via subcutânea (s.c.).

A composição de acordo com o invento mostra uma maior facilidade de ser injectável do que as composições correntemente disponíveis. Mostram-se as propriedades reológicas e da facilidade de ser injectável de formulações e de composições da arte anterior de acordo com o presente invento nas Tabelas 1 e 2. As experiências 1 e 2 mostram a avaliação farmacocinética de composições de acordo com o invento depois da administração por via intramuscular e por via subcutânea ao gado.

As composições de acordo com o presente invento são particularmente úteis para gado e outros bovídeos, porcos e outros mamíferos grandes.

Para além do tratamento da doença respiratória bovina, as composições deste invento são também apropriadas para o tratamento de doenças infecciosas tais como a doença respiratória suína, epidermatite contagiosa podal, mastite aguda, olhos inflamados (cerato-conjuntivite infecciosa), pneumonia aguda, metrite e enterite. O regime de dosagem para o tratamento de tais doenças será como descrito acima.

As composições de acordo com o presente invento serão geralmente administradas ao gado de 1 mg a 100 mg do(s) composto(s) antibiótico(s) por quilograma de peso corporal. De preferência as composições do presente invento serão administradas a bovinos de 20 mg a 50 mg do(s) composto(s) antibiótico(s) por quilograma de peso corporal.

Em maior preferência a dose será de 40 mg/kg de composto antibiótico e administra-se de uma só vez por via subcutânea. Também é preferível a administração de duas doses de 20 mg/kg administradas ao tempo 0 e para 48 horas após a administração inicial.

As composições de acordo com o presente invento serão geralmente administradas aos suínos a uma dose de 15 mg a 100 mg do composto antibiótico por quilograma de peso corporal. De preferência, as composições do presente invento serão administradas aos suínos de 20 mg a 50 mg do composto antibiótico por quilograma de peso corporal.

Podem-se administrar as composições uma só vez ao dia ou divididas em doses múltiplas. Muitas vezes uma só dose será suficiente para tratar a infecção. Em algumas circunstâncias, será necessário uma dose seguida de uma segunda dose 48 horas mais tarde para tratar o animal.

Uma "quantidade eficaz" é a dose necessária para aliviar um sintoma particular de uma infecção, infestação ou doença ou para proteger um animal contra infecções, infestações ou doenças. A dose exacta irá depender do estado e da gravidade

da infecção, da susceptibilidade do organismo infeccioso à composição e das características individuais da espécie animal a ser tratada, como será avaliado por qualquer perito na especialidade.

Os exemplos seguintes descrevem o invento em detalhe. Descrevem-se aqui algumas concretizações presentemente preferidas do invento.

Exemplo 1

Prepara-se uma solução injectável (Formulação A) a partir dos seguintes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso/ml</u>
Florfenicol	45 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	30 g
Éter monoetílico de dietilenoglicol	ad 100 ml

Prepara-se a solução de acordo com o procedimento seguinte: mistura-se bem a N-metil-2-pirrolidona e o éter monoetílico de dietilenoglicol e então dissolve-se na mistura o florfenicol e esteriliza-se a solução cristalina através de filtração.

Exemplo 2

Prepara-se uma solução injectável (Formulação B) a partir dos seguintes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso/ml</u>
Florfenicol	45 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	30 g
Glicofurol	ad 100 ml

Prepara-se a solução de acordo com o procedimento seguinte: mistura-se bem a N-metil-2-pirrolidona e o glicofurol e dissolve-se depois na mistura o florfenicol e esteriliza-se a solução cristalina através de filtração.

Exemplo 3

Prepara-se uma solução injectável (Formulação C) de acordo com o processo mostrado no Exemplo 1:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso/ml</u>
Florfenicol	40 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	30 g
Éter monoetílico de dietilenoglicol	ad 100 ml

Exemplo 4

Prepara-se uma solução injectável (Formulação D) de acordo com o processo mostrado no Exemplo 2:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso/ml</u>
Florfenicol	40 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	30 g
Glicofurol	ad 100 ml

Exemplo 5

Prepara-se uma solução injectável (Formulação E) de acordo com o processo mostrado no Exemplo 2:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso/ml</u>
Florfenicol	45 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	37 g
Glicofurol	ad 100 ml

Exemplo 6

Prepara-se uma solução injectável (Formulação F) de acordo com o processo mostrado no Exemplo 1:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso/ml</u>
Florfenicol	30 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	30 g
Éter monoetílico de dietilenoglicol	ad 100 ml

Exemplo 7

Prepara-se uma solução injectável (Formulação G) de acordo com o processo mostrado no Exemplo 1:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso/ml</u>
Florfenicol	45 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	35 g
Éter monoetílico de dietilenoglicol	ad 100 ml

Tabela 1a): Comparação do perfil reológico de composições de florfenicol sob várias condições de temperatura

Composição	Formulação A	Formulação B	Formulação da arte anterior de referência
Florfenicol (g)	45	45	30
NMP (g)	30	30	25
Propilenoglicol			15
Macrogol 300			ad 100 ml
Glicofurol		ad 100 ml	
Transcutol	ad 100 ml		
Densidade	1,157	1,196	1,167
Perfil reológico à temperatura ambiente			
Viscosidade (Pa.s)	0,043	0,089	0,11
Limite de elasticidade (Pa) após armazenamento a -5°C	-0,12	0,051	0,215
Viscosidade (Pa.s)	0,032	0,31	0,57
Limite de elasticidade (Pa) após armazenamento a -18°C	1,01	0,96	0,96
Viscosidade (Pa.s)	0,20	0,47	0,47
Limite de elasticidade (Pa)	0,9	0,89	0,91

Tabela 1b): Facilidade de ser injectável de composições de florfenicol sob várias condições de temperatura

Composição	Formulação A	Formulação B	Formulação da arte anterior de referência
Facilidade injectável (1,5 mm) à temperatura ambiente			
Tempo de sucção (segundos)	7,3	11,6	14,0
Tempo de esvaziamento (segundos) após armazenamento a -5°C	3,3	4,0	5,6
Tempo de sucção (segundos)	12,3	18,3	20,3
Tempo de esvaziamento (segundos) após armazenamento a -18°C	3,3	4,3	5,3
Tempo de sucção (segundos)	9,0	15,3	19,6
Tempo de esvaziamento (segundos)	3,3	4,3	5,0

Tabela 2: Comparação do perfil reológico e da facilidade de ser injectável de composições de florfenicol

Composição	Formulação C	Formulação D	Formulação da arte anterior de referência
Florfenicol (g)	40	40	30
NMP (g)	30	30	25
Propilenoglicol			15
Macrogol 300			ad 100 ml
Glicofurol		ad 100 ml	
Transcutol	ad 100 ml		
Densidade	1,14	1,181	1,167
Perfil reológico à temperatura ambiente			
viscosidade (Pa.s)	0,0094	0,013	0,11
Limite de elasticidade (Pa)	1,1	1,08	0,215
Facilidade injectável (1,5 mm) à temperatura ambiente			
Tempo de sucção (segundos)	6,3	9,3	14,0
Tempo de esvaziamento (segundos)	2,6	4,3	5,6

Experiência 1

Administraram-se as formulações A e B e a formulação da arte anterior de referência por via subcutânea a uma dose de 40 mg/kg de florfenicol ao gado de 206 a 279 kg de peso corporal.

Testou-se a formulação A de modo cruzado (trataram-se 6 animais com a formulação A seguido da formulação da arte anterior de referência 29 dias depois e trataram-se 6 animais de modo inverso). Investigou-se o perfil farmacocinético de B numa maneira de tratamento única (n=6). Determinaram-se por HPLC as concentrações de florfenicol em amostras de plasma tiradas antes de cada tratamento e 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96, 120, 144 e 288 horas depois de cada tratamento e calcularam-se os parâmetros farmacocinéticos:

Tabela 3: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos

Item de teste	n	T _{max} [h]	C _{max} [µg/mL]	AUC [h*µg/mL]
Formulação A	12	6,83	1,43	116,63
Formulação B	6	6	1,61	122,07
Formulação da arte anterior de referência	12	6,67	2,12	127,77

Experiência 2

Na experiência 2 foram avaliados os parâmetros farmacocinéticos das formulações A, E e F comparadas com a formulação da arte anterior de referência.

Trataram-se grupos de 6 animais (3 novilhos e 3 touros) de 186 a 241 kg de peso corporal ou por via subcutânea com uma dose de 1×40 mg de florfenicol/kg de peso corporal ou por via intramuscular com uma dose de 2×20 mg de florfenicol/kg de peso corporal com um intervalo de 48 horas.

Determinaram-se por HPLC as concentrações de florfenicol em amostras de plasma colhidas antes de cada tratamento e 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96, 120, 144 e 288 horas após cada tratamento e foram calculados os parâmetros farmacocinéticos.

Tabela 4: Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos após o tratamento com as formulações A, E e F comparadas com a formulação da arte anterior de referência

Tratamento (n=6)	T _{max} [h]	C _{max} [µg/mL]	AUC (0-LOQ) [µg/mL*h]
Tratamento subcutâneo a dose de 40 mg de florfenicol/kg de peso corporal			
Formulação A	5,67	3,22	163,12
Formulação F	4,33	4,03	191,83
Formulação E	4,17	4,39	167,53
Formulação da arte anterior de referência	3,83	4,05	209,64
Tratamento intramuscular a dose de 2×20 mg de florfenicol/kg de peso corporal			
Formulação A	6	2,03	100,16
Formulação F	4	3,02	111,01
Formulação da arte anterior de referência	3	2,95	91,38

Lisboa, 2008-12-11

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para o tratamento de uma infecção microbiana num animal, que compreende florfenicol num sistema solvente, caracterizada por o sistema solvente compreender um éter de oligómero ou polímeros de 1,2-etanodiol seleccionados a partir de éter monoetílico de dietilenoglicol e éter polietilenoglicólico de álcool tetra-hidrofurfurílico e um solvente de pirrolidona.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o éter do oligómero ou polímero de 1,2-etanodiol ser éter monoetílico de dietilenoglicol.

3. Composição de acordo com as reivindicações 1 a 2, caracterizada por o éter de oligómero ou polímero de 1,2-etanodiol estar presente numa quantidade de 30% a 40% v/v.

4. Composição de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizada por o florfenicol estar presente numa quantidade de 30% a 45% p/v.

5. Composição de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada por se seleccionar o solvente de pirrolidona a partir do grupo que consiste em 2-pirrolidona e N-metil-2-pirrolidona.

6. Composição de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizada por a razão entre a quantidade de solvente de pirrolidona e o florfenicol estar entre 0,8 e 1,1.

7. Composição de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizada de modo que compreende de 1 a 89% v/v de um éter de um oligómero ou de um polímero de 1,2-etanodiol, e de 1 a 89% p/v de um solvente de pirrolidona.

8. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 a 7, que consiste em

Florfenicol	45 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	35 g
Éter monoetílico de dietilenoglicol	ad 100 ml

9. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 a 7, que consiste em

Florfenicol	45 g
N-metil-2-pirrolidona (NMP)	30 g
Éter monoetílico de dietilenoglicol	ad 100 ml

10. Utilização da composição de acordo com as reivindicações 1 a 9 para o fabrico de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma infecção microbiana em animais.

Lisboa, 2008-12-11

RESUMO

"Composição veterinária injectável"

Composição veterinária injectável que compreende um derivado fluorado de cloranfenicol ou tianfenicol e um sistema solvente compreendendo um éter de um oligómero ou de polímeros de 1,2-etanodiol e um solvente de pirrolidona.

Figura 1: Concentração de florfenicol no plasma em $\mu\text{g/mL}$
Curvas individuais de concentração - tempo (Formulação A)

