



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 162**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/545** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98912889 .7**  
96 Fecha de presentación : **16.03.1998**  
97 Número de publicación de la solicitud: **0969844**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2000**

54 Título: **Administración de un antibiótico inyectable en la oreja de un animal.**

30 Prioridad: **20.03.1997 US 822195**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2009**

73 Titular/es: **Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.**  
**7000 Portage Road**  
**Kalamazoo, Michigan 49001, US**

72 Inventor/es: **Brown, Scott, A.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 316 162 T3

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**

Administración de un antibiótico inyectable en la oreja de un animal.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la administración de un antibiótico inyectable en la oreja de un animal, tal como ganado vacuno, puercos, ovejas y cabras. Específicamente, la presente invención estipula un procedimiento de inyectar un volumen relativamente grande (1 a 15 ml) de una suspensión de aceite estéril de un antibiótico, tal como ácido libre cristalino de ceftiofur de fórmula I, en la parte posterior del oído del ganado vacuno y puercos.

**Antecedentes de la invención**

La inyección de muchos antibióticos produce irritación y, potencialmente, residuos de fármacos ilegales en el sitio de inyección de animales productores de carne. La práctica del ganado vacuno actual está orientada a cambiar de una inyección intramuscular de fármacos y vacunas, que después dejan tanto irritación como posiblemente residuos de fármacos en carne comestible, a inyección subcutánea, que sitúa esas incidencias indeseadas en la superficie de la res muerta en el ganado vacuno. Debido a que la piel del ganado vacuno se retira en la matanza, los sitios de inyección son potencialmente visibles y se recortarán de la res muerta. Incluso si eso no se hace, la carne comestible no está dañada debido a que la inyección no es dentro del músculo. No obstante, incluso con administración subcutánea, la irritación del sitio de inyección y los residuos de fármacos potencialmente conculcadores de la ley aún permanecen en una parte comestible de la res muerta, a saber en la propia superficie de la res muerta.

Además, cualesquiera residuos de fármacos conculcadores de la ley en el sitio de inyección no pueden ser sometidos a seguimiento por los inspectores del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) actuales, quienes requieren un “tejido objetivo” para realización de un seguimiento de residuos que contenga homogéneamente residuos de fármacos y que siempre sea fácilmente identificable por el lego. Estos residuos objetivo se definen ahora como el riñón, hígado, músculo y grasa; y un sitio de inyección en cualquier tejido comestible, independientemente de si la inyección es intramuscular o subcutánea, no cumple los criterios porque no siempre es fácilmente identificable, está circunscrito o es homogéneo con respecto a residuos de fármacos.

La única alternativa para antibióticos que dejan residuos de sitio de inyección, que son inaceptables como tejidos objetivo, es usar tejido objetivo sustituido con el que realizar seguimiento de depleción de los residuos. En ese caso, el tejido objetivo sustituto no es el tejido en el que residen los residuos potencialmente inseguros, sino que es más el tejido circunscrito y/o homogéneo (con respecto a residuos de fármacos contraídos) para el que los residuos se pueden controlar hasta el tiempo después de la administración de fármacos a la que todos los otros residuos de fármacos en tejidos disminuyen a niveles seguros. Debido a que es un tejido objetivo sustituto, los residuos deben decrecer a una concentración mucho más baja que aquellos determinados que son seguros para ese tejido a partir de estudios toxicológicos y valores de consumo de comida, en esencia, penalizando esa concentración segura en tejido debido a que se usa como un sustituto para el sitio de inyección.

La suspensión de aceite estéril de ácido libre cristalino de ceftiofur (CCFA-SS), que se describirá adicionalmente más adelante, es un producto de ceftiofur de liberación sostenida en desarrollo que permite absorción prolongada a partir del sitio de inyección y proporciona así un tratamiento inyección individual de enfermedades bacterianas en animales. La absorción prolongada del fármaco a partir del sitio de inyección hace que el sitio de inyección contenga la concentración más alta de residuos de fármacos durante el periodo de tiempo más largo (varias semanas) tiempo durante el que la concentración en todos los otros tejidos disminuye a niveles no detectables. Esto hace el uso de un tejido objetivo sustituto imposible para este antibiótico.

Esto no es único para ácido libre cristalino de ceftiofur, sino que más bien es común a todos los compuestos inyectables de liberación sostenida. Hasta este momento, la única alternativa ha sido utilizar la aproximación de tejido sustituto descrita anteriormente, como un resultado de residuos de sitio de inyección que permanecen con la res muerta comestible de animales productores de carne.

El documento WO 94/20505 desvela ácido libre cristalino de ceftiofur, su preparación y su administración. En los ejemplos en esa publicación, ella establece que el ganado vacuno se administró con ácido libre cristalino de ceftiofur mediante inyección intramuscularmente o subcutáneamente bien en o bien sobre los tejidos comestibles de los animales. En la página 10 de la publicación se hace referencia a los implantes de antibióticos descritos en la Patente de los Estados Unidos 5.079.007 y a diversas formas de dosificación farmacéutica ejemplificadas en la Patente de los Estados Unidos 4.902.683.

La Patente de los Estados Unidos Número 5.079.007 desvela una formulación, en forma de pella o de comprimido, que se estipula para el implante de liberación controlada de un antibiótico de cefalosporina, particularmente ceftiofur, constituido por: (a) una sal cristalina de la cefalosporina, particularmente clorhidrato de ceftiofur; (b) una sal amorfa de la cefalosporina, particularmente ceftiofur sodio; y (c) excipientes. Ello sólo describe implantación intramuscular como la vía preferida de administración.

## ES 2 316 162 T3

La Patente de los EE.UU. Número 4.902.683 desvela las sales clorhidrato y bromhidrato cristalinas del antibiótico de cefalosporina, ceftiofur. Ella muestra una diversidad de formas de dosificación, tales como oral (por ejemplo, cápsulas, comprimidos), tópica, rectal (por ejemplo, supositorios) y preparaciones inyectables, así como una diversidad de vías de administración, tales como oral, intramuscular e intravenosa. De hecho, el producto, Suspensión Estéril de EXCENEL<sup>®</sup> (que tiene clorhidrato de ceftiofur como su ingrediente activo), se comercializa actualmente en los Estados Unidos como un producto de suspensión de aceite listo para usar para el tratamiento/control de enfermedad respiratoria bacteriana de puercos y se administra mediante inyección intramuscular. Estas inyecciones intramusculares se administran exclusivamente en tejidos comestibles de los animales productores de carne, a saber el cuello (a menudo usando la base de la oreja como un punto de referencia pero no usando la oreja específicamente como un sitio de inyección), pata trasera, y flanco del animal.

La Patente de los EE.UU. Número 4.464.367 desvela el antibiótico de cefalosporina, ceftiofur, así como sales alcalinas, alcalinotérricas y amins del mismo. De hecho, el producto, NAXCEL/Polvo Estéril de EXCENEL<sup>®</sup> (que tiene ceftiofur sodio como su ingrediente activo) se comercializa también actualmente por todo el mundo para el tratamiento/control de enfermedades respiratorias bacterianas bovinas y porcinas. Este producto debe reconstituirse con agua estéril antes de inyectarse intramuscularmente en ganado vacuno o puercos. Una vez más, estas inyecciones se elaboran en tejidos comestibles incluyendo el cuello, la pata delantera o la pata trasera, y el flanco del animal.

Se conoce en la técnica usar etiquetas de oreja para identificación y/o para control de plagas en animales, tales como ganado vacuno. Por ejemplo: la Patente de los Estados Unidos Número 4.506.630 desvela una etiqueta de oreja unida a la que está un vial que contiene, por ejemplo, un pesticida o repelente de insectos. La Patente de los EE.UU. Número 4.631.231 desvela moldes que contienen piretroides, preferiblemente etiquetas de oreja, para combatir ectoparásitos, por ejemplo, moscas, ácaros o garrapatas, en animales, especialmente ganado vacuno. La Patente de los EE.UU. Número 4.495.898 desvela un dispositivo de control de placas para animales compuesto de una etiqueta de identificación para unirse al animal, especialmente a la oreja, y un reservorio de insecticida.

Se comercializan varios implantes hormonales sólidos (es decir, pellas implantables) para incrementar la ganancia de peso y la eficiencia del pienso, con la aprobación de Administración de Alimentos y Fármacos (FDA)-Centro para Medicina Veterinaria (CVM), como otros productos legales, que no requieren la orden o la supervisión de un veterinario, tales como los siguientes: Implantes de Vaquilla IMPLUSH<sup>®</sup> e Implantes de Boyezuelo IMPLUS-S<sup>®</sup> (Ivy Labs); Implantes para Ternero SYNOVEX<sup>®</sup>C, Implantes para Vaquilla SYNOVEX<sup>®</sup>H e Implantes para Novillo SYNOVEX<sup>®</sup>S (Syntex); Estradiol de COMPUTOSE<sup>®</sup> 200 (Elanco); Implantes de Ganado Vacuno de Carne de Vacuno RALGRO<sup>®</sup> e Implantes para Cordero de Instalaciones para Engorde de Ganado RALGRO<sup>®</sup> (Malinkrodt); REVALOR<sup>®</sup>-S para Novillos de Instalaciones para Engorde de Ganado, FINAPLIXO<sup>®</sup>-H para Vaquillas de Instalaciones para Engorde de Ganado y FINAPLIX<sup>®</sup>-S para Novillos de Instalaciones para Engorde de Ganado (Hoechst Roussel). La oreja es un lugar común para administración de implantes de OTC aprobados. Por ejemplo, la Patente francesa N<sup>o</sup>.: FR2239988 muestra implantes de hormonas animales para usar especialmente detrás de la oreja. La Patente de los EE.UU. Número 3.428.729 muestra un medicamento de liberación controlada, tal como una hormona, especialmente para implantes de oreja subcutánea en animales.

La Patente japonesa N<sup>o</sup>.: J59181208 muestra una formulación adhesiva que contiene un producto farmacéutico para aplicación externa que tiene un producto farmacéutico en una base adhesiva y se usa, por ejemplo, para aplicar al pabellón auricular (es decir, el lóbulo de la oreja) de la oreja. Estos dispositivos transdérmicos, que se doblan para unirse a ambos lados del lóbulo de la oreja, se adhieren al estrato córneo de la oreja (es decir, la superficie de la oreja), una localización elegida lo más probablemente para maximizar la adhesión y minimizar la eliminación del dispositivo por el animal.

“Microchip Implant Sites Identified by USDA”, Feedstuffs, 30 de septiembre de 1996, página 6, comunica que la Administración de Alimentos y Fármacos ha dado autorización para el implante de microchips en animales alimenticios, despejando el camino para la Destron Fearing Corp. para comercializar sus productos de identificación electrónica (EID) a la industria ganadera. Los cuartos sitios de implantación que se identificaron en un animal, siendo todos los sitios tejido incomedible, fueron como sigue: (1) subcutáneo en el cartílago escutiforme en la base de la oreja; (2) subcutáneo por encima de la pezuña corta de la pata; (3) subcutáneo en la fosa infraorbitaria en puercos; y (4) en el ligamento cervical en caballos.

T.G. Watson, B.C. Hosking y F.G. Hooke, “Efficacy of Doramectin Against Experimental Infections by Some Nematode Parasites in Cattle in New Zealand”, New Zealand Veterinary Journal, vol. 43, n<sup>o</sup>.: 2, páginas 67-69 (1995), estudió la eficacia de la avermectina novedosa, doramectina, contra infecciones de larvas y adultos experimentales de tres especies de parásitos nemátodos importantes para producción de ganado vacuno en Nueva Zelanda. Dada como una inyección subcutánea única detrás de la oreja (como un punto de referencia), la doramectina fue muy efectiva contra el parásito cuando se compara con infecciones establecidas en controles no tratados. En M. McHardy y D.W.T. Morgan, “Treatment of Theileria annulata Infection in Calves con Paraquone”, Research in Veterinary Science, vol. 39, n<sup>o</sup>.: 1, páginas 1-4 (1985), los terneros se infectaron con este parásito mediante inyección subcutánea delante de la oreja derecha (una vez más, como un punto de referencia). Los grupos particulares de los terneros se trataron mediante inyección intramuscular en el lado derecho del cuello con paraquona, dando como resultado ciertos animales que se curan clínicamente.

P. Houpert y col., "Intra- vs Intermuscular Injections in Swine", *Veterinary Research*, vol. 24, n.º: 3, páginas 278-285 (1993), determinó la localización exacta (intra o intermuscular) de un fármaco administrado mediante una así llamada técnica intramuscular. Concluyó que una inyección en el cuello (perpendicular a la superficie de la piel usando el punto de referencia de justo detrás de la base de la oreja) era el sitio más apropiado para inyección intramuscular en cerdos. F.B. Bilalov, "Haematological and Immunomorphological Investigation of Pigs Given Swine Erysipelas Vaccine as a Single Intramuscular Deposit or by Tissue Infiltration", "Diagnosis of Infectious Diseases of Farm Animals", (ruso) páginas 132-135 (1982), se dio a diez cerdos una inyección intramuscular individual de 1 ml de la cepa atenuada VR2 (BP2) de *Erysipelothrix rhusiopathiae*, en el modo convencional, en el cuello a 10 cm desde la oreja. I. Rumachik, I. Soloneko y P.E. Sakhonchik, "Effectiveness of Tuberculin Testing in Pigs at Various Sites on the Body", *Veterinarnaya Nauka - Proizvodstvu* (Ruso), vol. 26, páginas 36-44 (1988), halló que la inyección intradérmica de un volumen pequeño (aproximadamente 0,1 a 0,5 ml) del antígeno tuberculina en la piel de las solapas de las orejas de cerdos dio resultados más fiables que la inyección en el cuello o en la región lumbar. I. Genov, V. Tsutsumanski y K.H. Lalov, "Trial to Obtain and Use Allergen in Animal Leukosis Diagnostics", *Vet. Med. Nauki*, Vol. 17 (2) páginas 42-47 (1980, Recd. 1981), halló que el sitio más adecuado para inyectar el alérgeno demostró ser el pliegue caudal para el ganado vacuno y las ovejas y la parte dorsal de la oreja cerca de la línea media para los cerdos. La reacción al alérgeno se puede usar para diagnóstico de manada rápido de leucosis. Una vez más, ésta es una prueba diagnóstica no terapéutica que usa un volumen pequeño (aproximadamente 0,1 a 0,5 ml) de un antígeno inyectado intradérmicamente, en la base de la oreja de puercos, para permitir visualización de la reacción del tejido local (similar a la realización de pruebas de tuberculina en seres humanos). P.D. McKercher y H.L. Bachrach, "A Foot-and-Mouth Disease Vaccine for Swine", *Can. J. Comp. Med.*, vol. 40 (1), páginas 67-74 (1976), halló que se proporcionó protección significativa contra esta enfermedad cuando volúmenes pequeños (0,1 a 0,5 ml) de vacuna que evita esta enfermedad se aplicaron con una pistola inyectora a reacción a la oreja (intradérmicamente e intramuscularmente en la parte dorsal de la oreja) o al cuello de puercos. En otros experimentos, la vacuna se administró profilácticamente subcutáneamente mediante jeringuilla hipodérmica a la parte dorsal de la oreja, y se administró subcutáneamente mediante pistola de inyección al lado posterior de la oreja para comprobar reacciones de tejido. Lo último es un agente biológico (es decir, vacuna) administrado en volumen pequeño más que un agente farmacéutico administrado en volumen relativamente grande (1 a 15 ml) como en la presente invención. Th. Alogninouwa y col., "Comparative Efficacy of Ivermectin and Deltamethrin in the Treatment of Porcine Scabies", *Revue de Medecine Veterinaire*, vol. 144, n.º: 7, páginas 599-605 (1993), discute la eficacia de ivermectina en comparación con otro antiparasitario en puercos. La ivermectina se administró mediante inyección subcutánea en la base de la oreja, no en la oreja. En este procedimiento de administración, la oreja se usa como un punto de referencia y la inyección se hace en el cuello del cerdo justamente caudal respecto a (es decir, detrás) de la base de la oreja, en un par de centímetros. El sitio de inyección permanece sobre la res muerta cuando se retiran las orejas. En la presente invención, donde el fármaco se administra subcutáneamente en el lado posterior del pabellón auricular de la oreja, el sitio de inyección permanece con la oreja tras su retirada en el matadero.

M.A. Koutchoukali y col., "Primary Vaccination Against Rabies in the Dog by the Intradermal Route: Comparison of its Effectiveness Depending on the Site of the inyección: Ear or Thigh", *Revue de Medecine Veterinaire*, vol. 136, n.º: 7, páginas 505-508 (1985); B. Toma y col., "Vaccination in the Dog Against Rabies: Serological Response Compared One Year After Vaccination by the Intradermal or Subcutaneous Route", *Recueil de Medecine Veterinaire*, vol. 159, n.º: 7, páginas 645-652 (1983); describen vacunación de perros contra la rabia mediante inyección intradérmica en la superficie interna de la oreja, en comparación con administración subcutánea en el flanco lateral y con la pata trasera. Estas referencias se centraron en administración intradérmica frente a administración subcutánea con énfasis secundario en la localización de la administración. La administración intradérmica en la oreja de las vacunas trabajó mejor que los otros procedimientos de administración con respecto al mantenimiento de las valoraciones.

R.F. Borgman y col., "Ear Lesions Produced in Rabbits by Sterol inyecciones", *American Journal of Veterinary Research*, vol. 33, n.º: 11, páginas 2309-2315 (1972), estudia lesiones de orejas inducidas en conejos como un modelo para aterosclerosis. Se produjeron lesiones cuando el colesterol, los ésteres de colesterol y compuestos similares se inyectaron intradérmicamente dentro de los pabellones auriculares (es decir solapas) de orejas de conejo.

Como se demuestra mediante las referencias anteriores, se conoce la administración mediante la inyección de una formulación de suspensión estéril antimicrobiana (por ejemplo suspensión estéril de ácido libre cristalino de ceftiofur) subcutáneamente (SC) en el cuello, flanco u otro sitio subcutáneo en el cuerpo para el tratamiento de enfermedades bacterianas, tales como enfermedad respiratoria bovina (BRD) y enfermedad respiratoria porcina (SRD). Se conoce la administración auricular subcutánea de hormonas como implantes de dosis sólidos. Los implantes de antibióticos se conocen pero se administran típicamente intramuscularmente en los tejidos comestibles del animal productor de comida, no en la oreja. Las vacunas de pequeño volumen se han administrado exitosamente intradérmicamente en la oreja de perros y puercos. También en puercos, se han administrado alérgenos diagnósticos y una vacuna en volúmenes pequeños subcutáneamente en la parte dorsal o el lado posterior de la oreja.

El documento ZA-A-88/9601 muestra formulaciones sólidas y semi-sólidas de antibióticos inyectables, por ejemplo oxitetraciclina, adecuadas para inyección dentro de las orejas de los animales, incluyendo ganado vacuno, cerdos, ovejas y cabras.

El documento WO-A-96/40351 muestra un dardo que contiene un implante de administración de fármacos para inserción subcutánea dentro de una oreja de cerdo.

**Sumario de la invención**

De acuerdo con la presente invención, un antibiótico efectivo para tratar o evitar una infección bacteriana en un animal, se usa para la elaboración de un medicamento para inyección del antibiótico subcutáneamente en la parte posterior de la oreja del animal, en el que el medicamento es una suspensión inyectable de un agente antimicrobiano soluble en agua en poca cantidad en un aceite estéril.

La administración en la oreja, de acuerdo con la presente invención, dio como resultado resultados inesperados en las propiedades/actuación de la suspensión antimicrobiana. Como se describe adicionalmente más adelante, se observó que la administración auricular subcutánea de una suspensión estéril antimicrobiana proporcionó concentraciones plasmáticas sistémicas comparables de fármaco activo, y absorción ligeramente más rápida, en relación con administración subcutánea en el cuello.

**Descripción de la invención**

Se prefieren ciertos aspectos de la invención. Por ejemplo, se prefiere que el antibiótico se seleccione de penicilina procaína, penicilina benzatina, ácido libre cristalino de ceftiofur, clorhidrato de ceftiofur, trihidrato de ampicilina, trihidrato de amoxicilina, oxitetraciclina, eritromicina, tilosina, tilmicosina, florfenicol, enrofloxacina, danofloxacina, premafloxacina, ceftiofur sodio y clorhidrato de lincomicina.

Preferiblemente, el animal se selecciona de ganado vacuno, puercos, ovejas y cabras.

Preferiblemente, el volumen de la formulación es de uno (1) a quince (15) ml.

Preferiblemente, el antibiótico se inyectó en el tercio medio de la parte posterior de la oreja del animal.

Preferiblemente, antes de la administración, la oreja se dobló por la mitad a lo largo del eje largo de tal forma que el borde de la parte superior de la oreja toca el borde del fondo.

Preferiblemente el antibiótico se inyectó aproximadamente a medio camino de la base a la punta de la oreja y aproximadamente 13 a 25 mm (0,5 a una (1) pulgada) desde el borde superior de la oreja.

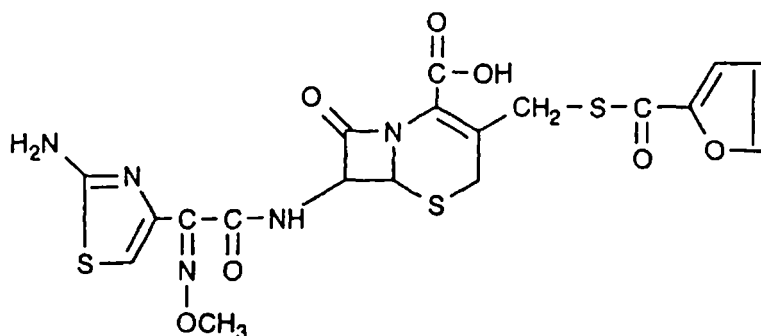
Preferiblemente, el antibiótico se inyecta con una aguja de jeringuilla única.

Lo más preferiblemente, el antibiótico es ácido libre de ceftiofur cristalino de fórmula I como se muestra más adelante.

En este caso, la infección bacteriana es preferiblemente enfermedad respiratoria bovina o enfermedad respiratoria porcina.

Preferiblemente, la cantidad de ácido libre cristalino de ceftiofur es de 1,1 a 8,8 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente 4,4 a 6,6 mg/kg de peso corporal.

El ácido libre cristalino de ceftiofur (CCFA) tiene la siguiente fórmula I:



I

Es la fórmula cristalina del compuesto comúnmente conocido como ceftiofur, que se llama más propiamente ácido 7-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-metoxiimino]acetamido]-3-[(fur-2-ilcarbonil)tiometil]-3-cefem-4-carboxílico (también llamado como ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)acetamido]-3-[(2-furanilcarbonil)tiometil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-1-carboxílico). CCFA, así como formulaciones que lo contienen, se describen y se preparan (especialmente en páginas 8-14) en la Publicación Internacional N°.: WO 94/20505, que se publicó el 15 de septiembre de 1994.

## ES 2 316 162 T3

La suspensión de aceite estéril de ácido libre cristalino de ceftiofur (CCFA-SS) (100 mg/ml y 200 mg/ml) es una formulación de ceftiofur de liberación sostenida que mantiene absorción prolongada a partir del sitio de inyección y así proporciona un tratamiento de inyección individual de enfermedades bacterianas en animales. El CCFA-SS será un producto de prescripción para usar en ganado vacuno para el tratamiento del componente bacteriano de enfermedad respiratoria bovina asociada con microorganismos susceptible a ceftiofur, tal como *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus somnus*. Además, CCFA-SS será un producto de prescripción para usar en puercos para el tratamiento del componente bacteriano de enfermedad respiratoria porcina asociado con microorganismos susceptibles a ceftiofur, tales como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* y *S. parasuis*, y *P. multocida*.

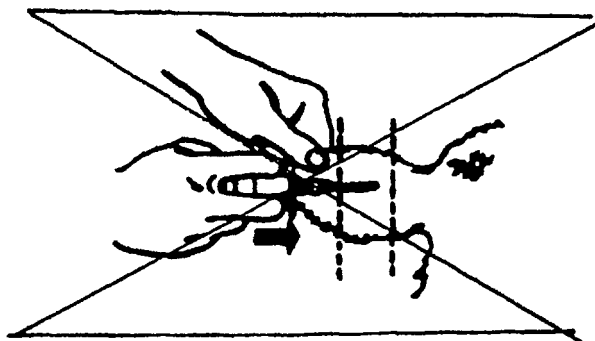
Otros agentes antibacterianos se pueden administrar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Estos antibióticos inyectables incluyen lo siguiente: suspensiones inyectables de agentes antimicrobianos solubles en agua en pequeña cantidad, tales como penicilina procaína, penicilina benzatina, ácido libre cristalino de ceftiofur (CCFA), clorhidrato de ceftiofur, trihidrato de ampicilina y trihidrato de amoxicilina; soluciones no acuosas de liberación sostenida de agentes antimicrobianos solubles en agua en pequeña cantidad, tales como oxitetraciclina, eritromicina, tilosina, tilmicosina y florfenicol; y soluciones inyectables de agentes antimicrobianos iónicamente híbridos, tales como enrofloxacin, danofloxacin, premafloxacin, ceftiofur sodio y clorhidrato de lincomicina. Las cantidades de estos antibióticos efectivos para tratar infecciones bacterianas serían fácilmente patentes para alguien de habilidad normal en la técnica. Los ejemplos de las formas aprobadas, usos y dosificaciones de estos antibióticos aparecen en Veterinary Pharmaceuticals and Biological<sup>®</sup>, 10<sup>a</sup> edición (1997) Veterinary Medicine Publishing Group, Lenexa, Kansas, (los números de página se indican entre paréntesis): penicilina procaína (páginas 422, 492 y 674-75), penicilina benzatina (páginas 422, 492 y 675), clorhidrato de ceftiofur (páginas 550-51), trihidrato de ampicilina (página 684), trihidrato de amoxicilina (páginas 427-28), oxitetraciclina (páginas 617-18 y 622), eritromicina (páginas 547-48), tilosina (página 773), tilmicosina (página 630), florfenicol (página 652), enrofloxacin (páginas 448-49), ceftiofur sódico (página 637), y clorhidrato de lincomicina (inyectable) (página 616). La Patente de los EE.UU. Número 5.563.155 (8 de octubre de 1996) describe agentes antibacterianos de tipo quinolona, incluyendo premafloxacin. El intervalo de dosificación efectiva de CCFA es 1,1 a 8,8 mg CE (equivalentes de ceftiofur)/kg de BW (peso corporal) cuando se administra SC en la parte posterior de la oreja como una inyección individual. Más preferiblemente, el intervalo de dosificación es 4,4 a 6,6 mg/kg diariamente. Además la presente invención se puede usar para administrar grandes cantidades o volúmenes de estas formulaciones de antibióticos, tales como de uno (1) a quince (15) ml.

La parte "posterior" (que puede referirse como la parte dorsal) de la oreja es la parte trasera curvada convexamente de la oreja. Actualmente, las orejas del ganado vacuno no se consideran comestibles por el Gobierno de los Estados Unidos de acuerdo con las regulaciones de la USDA.

Los animales como se usan en el presente documento incluyen ganado vacuno, puercos, ovejas y cabras.

De acuerdo con la presente invención, todas las inyecciones de antibióticos, tales como CCFA-SS, se administran subcutáneamente (SC) en la parte posterior de la oreja. Los animales no recibirán una etiqueta de oreja y antibiótico en la misma oreja. Antes de la administración, la cabeza del animal se puede estabilizar usando un apoyo de barbilla/estabilizador de cabeza en la tolva o un ronزال.

Un procedimiento de administrar un antibiótico de acuerdo con la siguiente invención se describe como sigue: se usó una aguja estéril de 1,25 cm (1/2 pulgadas) de calibre 16 o una aguja estéril de 2,5 cm (1 pulgada) de 16 C1 para administrar cada inyección del animal. Con el bisel de la aguja orientado hacia fuera de la piel de la oreja posterior, la aguja se insertará subcutáneamente (SC) en la línea media de la oreja, en aproximadamente el tercio medio de la oreja, como se muestra en la Figura 1.

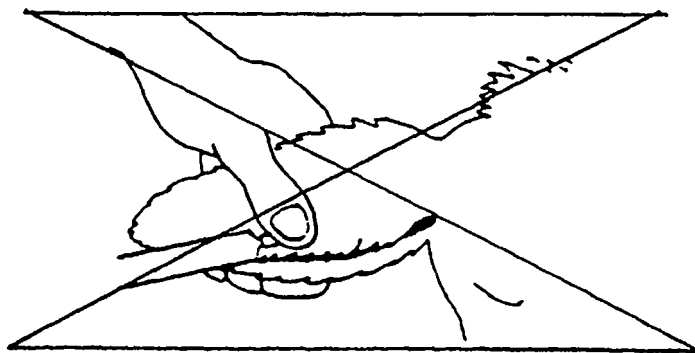


Después la aguja se inserta totalmente en la oreja, el pulgar se situaría sobre la aguja en la base del cubo de aguja y la jeringuilla se movería lateralmente aproximadamente 1-2 cm tanto a la derecha como a la izquierda. Los contenidos totales de la jeringuilla se administrarán después y la aguja se retirará lentamente. Antes de liberar la oreja, se aplicará presión directa al agujero de inyección según se requiera para detener cualquier reflujo del material inyectado. Tras el uso, las agujas se situarán en un contenedor apropiado para disposición segura y apropiada.

## ES 2 316 162 T3

Un procedimiento de administrar un antibiótico de acuerdo con la siguiente invención se describe como sigue: una aguja estéril de 1,875 cm (3/4 pulgadas) de calibre 16 o una aguja estéril de 2,5 cm (1 pulgada) de 16 C 1 unida a una jeringuilla de cubo excéntrico se usará para administrar cada inyección del animal. La mano que no sostiene la jeringuilla se usará para agarrar la oreja y doblarla aproximadamente por la mitad a lo largo del eje largo (es decir, proximal a distal; como una tostada para taco de los EE.UU.) tal que el borde de la parte superior (caudal) de la oreja al menos toca el borde del fondo (rostral). El punto de inserción de la aguja estará aproximadamente a medio camino de la base de la oreja a la punta de la oreja, y aproximadamente a 1,25 a 2,5 cm (1/2 a 1 pulgada) del borde superior de la oreja. El cubo de la jeringuilla se situará frente a la piel de la oreja de tal manera que el bisel de la jeringuilla esté enfrentando (hacia fuera de la piel antes de que la aguja se inserte) con la aguja apuntando a la base de la oreja. Una vez la aguja se inserta totalmente, el administrador del fármaco retirará el émbolo de la jeringuilla para asegurar que la aguja no esté en un vaso sanguíneo y no halla penetrado la piel. Si la aguja se sale de la piel mientras se está insertando, la aguja se retirará y se reinsertará cerca del punto donde se salió a través de la piel. Esto reducirá el reflujo a través del agujero extra. Una vez el administrador de fármaco se asegura de que la situación de la aguja es apropiada, los contenidos totales de la jeringuilla se descargarán. Mientras que los contenidos de la jeringuilla se están administrando, el pulgar en la mano que sostiene la oreja se situará transversalmente con respecto a la aguja en el agujero de inserción de la aguja y se aplicará presión sobre la oreja contra el dedo índice. Esto ayudará a forzar el material inyectado hacia la base de la oreja y alejándose a partir del agujero de inserción de la aguja. Tras completar la administración la aguja se retirará y el pulgar permanecerá sobre el agujero de inserción de la aguja. El pulgar aplicará presión en la oreja contra el dedo índice. La otra mano se usará para masajear suavemente el material inyectado hacia la base de la oreja (alejándose a partir del agujero de inserción de la aguja). Se aplicará presión mediante el pulgar al agujero de inserción de la aguja según se requiera para minimizar el reflujo de material inyectado. Tras el uso, las agujas se situarán en un contenedor apropiado para disposición segura o apropiada. La Figura 2 proporciona una representación visual de la técnica usada.

25



30

40 La inyección de aguja es el procedimiento preferido de administración, aunque el uso de jeringuillas, jeringuillas automáticas, jeringuillas de dosis repetidas, y pistolas de inyección se pueden usar también en una manera similar, que sería fácilmente conocida para alguien de habilidad normal en la técnica.

45 La inyección de CCFA subcutáneamente en la oreja de ganado vacuno mantiene liberación sostenida del fármaco a partir de un sitio de inyección que no es un tejido comestible y por lo tanto, no estará relacionado con la seguridad de ningún alimento humano. Así, se pueden usar otros tejidos como el tejido objetivo, usando las concentraciones en aquellos tejidos que se considera que son seguras a partir de estudios toxicológicos y de factores de consumo alimentario. Usando este escenario, CCFA puede incluso tener un tiempo de retirada de la matanza de cero días, debido a que los residuos en todos los tejidos comestibles están por debajo de las concentraciones seguras determinadas para cada tejido por FDA/CVM por el tiempo de matanza más temprano posible. Esta es una gran ventaja desde un punto de vista del cliente debido a que no es necesario esperar un periodo prolongado para matar a los animales. Además, proporciona atributos de seguridad del consumidor significativos debido a que la posición de residuos de fármacos sustanciales a partir de productos inyectables de liberación sostenida, a saber el sitio de inyección, reside en un tejido que no se consume por seres humanos.

55

60 Cuando se administra ácido libre cristalino de ceftiofur a ganado vacuno usando la oreja como la localización para la inyección, las concentraciones plasmáticas son terapéuticas y se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (MIC) para la bacteria responsable de la enfermedad respiratoria bovina para más de 120 horas (5 días) a dosis de 5,5 mg/kg. El hallazgo de que las concentraciones en el tiempo permanecen por encima de la MIC después de la inyección en la oreja es similar a aquel logrado con CCFA después de administración subcutánea en el cuello.

65 Además, las concentraciones plasmáticas de pico después de la inyección auricular (oreja) son más altas y se logran más rápidamente que las concentraciones de pico después de inyección subcutánea en el cuello. Esto es inesperado, ya que el flujo de sangre limitado hacia y desde la oreja se esperaba que prolongara absorción desde ese sitio con respecto a la inyección subcutánea en el cuello, y probablemente limite la biodisponibilidad relativa a una fracción pequeña de la biodisponibilidad subcutánea.

## ES 2 316 162 T3

La evaluación de la biodisponibilidad relativa de CCFA a partir de la oreja es aproximadamente el 65-75% comparada con la disponibilidad sistémica de CCFA después de administración subcutánea en el cuello. Esta biodisponibilidad relativa alta y las concentraciones de pico rápidas fueron inesperadas, ya que las hormonas administradas actualmente en la oreja del ganado vacuno están diseñadas para liberación muy prolongada durante varios meses, sin concentraciones “de pico” discernibles logradas (pero bastantes concentraciones de “estado estacionario” logradas).

Se ha encontrado también que CCFA administrado subcutáneamente (SC) en la parte posterior de la oreja proporcionó disposición plasmática similar pero no fue bioequivalente (según se define clásicamente por alguien de habilidad normal en la técnica) al CCFA administrado en la zona cervical del cuello. La administración de CCFA subcutáneamente en la parte posterior de la oreja dio como resultado tiempo ligeramente más corto para concentraciones plasmáticas detectables de ceftiofur y metabolitos y concentraciones de pico ligeramente más altas que cuando CCFA se administró SC en la zona cervical del cuello. Además, proporcionó exposición sistémica total, según se define por el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo, que no fue diferente de la administración subcutánea de la misma dosis de CCFA en la zona cervical del cuello. Además, la absorción a partir de la oreja posterior se prolongó en una manera similar a, pero ligeramente más rápida que, la administración subcutánea en la zona cervical del cuello. La administración de suspensión estéril de CCFA en la parte posterior de la oreja usando concentraciones bien de 100 mg de equivalentes de ceftiofur/ml de formulación o bien de 200 mg de equivalentes de ceftiofur/ml de formulación dio como resultado concentraciones plasmáticas similares durante el tiempo después de la administración. Además, dosis similares de suspensión estéril de CCFA son efectivas en el tratamiento de enfermedad respiratoria bovina después de la administración subcutánea en la zona cervical del cuello y después de la administración subcutánea en la parte posterior de la oreja convexa.

Los estudios de residuos de CCFA administrado a ganado vacuno en la parte posterior de la oreja indicaron que, una vez la oreja se retira de la res muerta y se dispone como recorte incomedible, la res muerta restante, 12 horas después de la administración, no contiene una localización de residuos de fármacos cerca del sitio de inyección (es decir, en la base de la oreja) que suponga un riesgo para la salud humana tras consumo de los tejidos comestibles del animal.

CCFA se puede administrar también SC en la parte posterior de la oreja bien en el procesamiento de la llegada o bien para el tratamiento de BRD (usualmente pronto en la estancia en la instalación para engorde de ganado) en combinación con implantes de esteroides que promueven el crecimiento administrados en aproximadamente la misma localización y tiempo en el procesamiento de llegada. Estudios han mostrado que la administración concurrente de suspensión estéril de CCFA e implantes hormonales que promueven el crecimiento en la misma oreja de ganado vacuno no afectó adversamente la eficacia de los implantes hormonales como se indicó por la velocidad de crecimiento y la eficiencia del pienso del ganado vacuno tratado comparado con controles no tratados y con ganado vacuno tratado sólo con los implantes hormonales.

Se esperan ventajas y resultados similares del uso del procedimiento de la presente invención para administrar CCFA y otros antibióticos a animales en necesidad de los mismos, como se describe totalmente anteriormente.

### Ejemplo 1

*Suspensión estéril de ácido libre cristalino de ceftiofur (viales de 100 ó 50 ml, 100 ó 200 mg/ml)*

Formulación por ml:

Ácido libre de ceftiofur, micronizado, 100 ó 200 mg/ml

Fosfolipón 90-H, 0,50 mg/ml

Monooleato de sorbitán NF, 1,50 mg/ml

Aceite de semilla de algodón NF, cantidad suficiente para ello.

El procedimiento para la preparación de ácido libre de ceftiofur se encuentra en el documento WO 94/20505. La formulación anterior, en la que los otros materiales están comercialmente disponibles, se prepara mediante procedimientos fácilmente conocidos para alguien de habilidad normal en la técnica de formulación, y se esteriliza mediante procedimientos estándar, tales como irradiación gamma terminal.

## ES 2 316 162 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un antibiótico para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un animal, en el que el medicamento es para inyectarse subcutáneamente en la parte posterior de la oreja del animal, en el que el medicamento es una suspensión inyectable de un agente antimicrobiano escasamente soluble en agua en un aceite estéril.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en el que el animal se selecciona de ganado vacuno, puercos, ovejas y cabras.
- 10 3. El uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que el volumen del medicamento es 1 a 15 ml.
- 15 4. El uso de cualquier reivindicación precedente, en el que la inyección está en el tercio medio de la parte posterior de la oreja del animal.
- 15 5. El uso de cualquier reivindicación precedente, en el que antes de la inyección la oreja se dobla por la mitad a lo largo del eje largo, de tal forma que el borde superior de la oreja toque el borde del fondo.
- 20 6. El uso de cualquier reivindicación precedente, en el que la inyección está aproximadamente a medio camino entre la base a la punta de la oreja y aproximadamente de 13 a 25 mm desde el borde superior de la oreja.
- 25 7. El uso de cualquier reivindicación precedente, en el que la inyección es con una aguja de jeringuilla única.
- 25 8. El uso de cualquier reivindicación precedente, en el que el antibiótico se seleccione de penicilina procaína, penicilina benzatina, ácido libre cristalino de ceftiofur, clorhidrato de ceftiofur, trihidrato de ampicilina, trihidrato de amoxicilina, oxitetraciclina, eritromicina, tilosina, tilmicosina, florfenicol, enrofloxacina, danofloxacina, premafloxacina, ceftiofur sodio y clorhidrato de lincomicina.
- 30 9. El uso de la reivindicación 8, en el que el antibiótico es ácido libre de ceftiofur cristalino.
- 30 10. El uso de la reivindicación 9, en el que la infección bacteriana es enfermedad respiratoria bovina o enfermedad respiratoria porcina.
- 35 11. El uso de cualquiera de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que la inyección es de ácido libre cristalino de ceftiofur en una cantidad de 1,1 a 8,8 mg/kg de peso corporal.
- 40 12. El uso de la reivindicación 11, en el que la cantidad de ácido libre cristalino de ceftiofur es de 4,4 a 6,6 mg/kg de peso corporal.

40

45

50

55

60

65

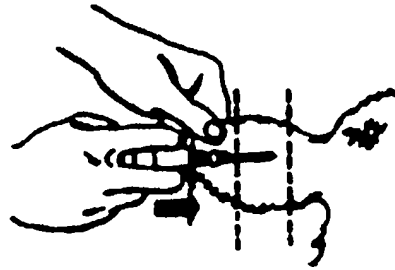


Figura 1

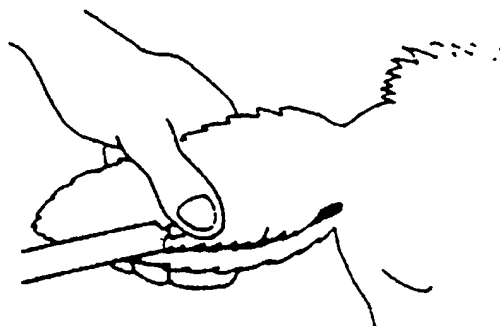


Figura 2